UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

FACULTE de MEDECINE . PITIE-SALPETRIERE

Année 1975

THÈSE

N° No 81

PARIJS

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

OLIVERO de RUBIANA Jean-Pierre, Maurice, Paul, Jules

NE LE 19 Août 1944 à PARIS 16ème

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DU PROTOXYDE D'AZOTE

Président : Monsieur , C. CABROL, Professeur.

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

FACULTE de MEDECINE . PITIE-SALPETRIERE

Année 1975 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

OLIVERO de RUBIANA Jean-Pierre, Maurice, Paul, Jules

NE LE 19 Août 1944 à PARIS 16ème

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DU PROTOXYDE D'AZOTE

Président : Monsieur , C. CABROL, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma famille.

A ma belle famille

pour leur aide silencieuse et soutenue

A mes maîtres :

Monsieur le Professeur CABROL C. qui a bien voulu présider cette thèse

Monsieur le Professeur VIARS qui m'a acceuilli , dans le département d'Anesthesie Réanimation de la Pitié-Salpétrière, où il dirige un enseignement de qualité.

Mademoiselle le Docteur M.T. COUSIN, toujours présente même dans les moments difficiles.

Monsieur le Docteur C. CONSEILLER guide efficace, à l'enthousiasme communicatif.

A tous les Médecins Anesthesistes Réanimateurs de "L'Unité de Réveil " qui ont permis la réalisation de ce travail.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DU PROTOXYDE D'AZOTE

"Ne voyons-nous pas que la nature n'exige de nous rien de plus que pour le corps l'absence de douleurs et pour l'esprit un sentiment de bien être dépourvu d'inquiétude et de crainte.

LUCRECE II, 16.

P L A N

1) INTRODUCTION

2) LES SUJETS EN ETAT DE COMA DEPASSE

3) PROTOCOLE EXPERIMENTAL

4) MATERIEL ET TECHNIQUE

5) RESULTATS :
   - 5.1) Après inhalation du protoxyde d'azote pendant dix minutes.
   - 5.2) Pente des droites de fonction ventriculaire.

6) ANALYSE DES RESULTATS
   - 6.1) Analyse de la méthode.
   - 6.2) Signification statistique.
   - 6.3) Signification hémodynamique.

7) DISCUSSION
   - 7.1) Résumé des résultats.
   - 7.2) Pourquoi dit-on que le protoxyde d'azote n'a pas d'action cardio-vasculaire ?
   - 7.3) Comparaison avec les travaux connus.

8) CONCLUSION

1) INTRODUCTION

La lecture des ouvrages et articles consacrés au protoxyde d'azote nous enseigne que ce gaz, d'usage quotidien en anesthésie, n'a pas d'action cardio-vasculaire (L. AMIOT 1958), (Cl. WINCKLER 1966), (G. VOURC'H 1959), (WYLIE et CHURCHILL-DAVIDSON 1972), (H. SCHMITT, pharmacologie, Flammarion), (DU BOUCHET, LE BRIGAND, Anesthésie réanimation 1971, Flammarion)

Le développement de l'anesthésie analgésique (de CASTRO et VIARS 1969) (LOEWENSTEIN 1969), (HASBROUCK 1970) a conduit à s'interroger plus en profondeur sur les effets hémodynamiques des morphiniques seuls puis des morphiniques associés à l'inhalation de protoxyde d'azote chez les sujets à fonctions cardiaques normales et chez les sujets en insuffisance cardiaque. Il est alors apparu (STOELTING 1973) que l'adjonction de protoxyde d'azote semblait diminuer les performances cardiaques.

Par ailleurs, CRAYTHORNE et DARBY (1965), N.T. SMITH et Coll. (1968), HORNBEIN et Coll. (1969), BAHLMAN et Coll. (1971), EISELE et Coll. (1972), FUKUNAGA et EPTSTEIN (1973) ont montré que l'addition de protoxyde d'azote au gaz inhalé par un sujet anesthésié à l'halothane, provoquait une stimulation (le "burst") sympathique avec des effets vasculaires périphériques de type alphamimétique.

Enfin, CONSEILLER et Coll. (travaux en cours de publication) ont observé une augmentation franche du débit cardiaque de 30% lors d'anesthésie analgésique quand ils interrompaient l'administration du protoxyde d'azote.

L'interprétation de ces résultats n'est certainement pas univoque. On pouvait notamment se demander si l'amélioration du débit cardiaque lors de l'interruption de l'inhalation

du protoxyde d'azote en cours d'anesthésie analgésique était due à une amélioration de la compétence myocardique ou plus simplement l'une des expressions du réveil.

C'est la raison pour laquelle, nous avons décidé de rechercher les effets du protoxyde d'azote sur la compétence myocardique, chez les sujets en état de coma dépassé, afin d'éliminer les interférences possibles liées aux variations de l'état de vigilance qui sont, on le sait, susceptibles de modifier le tonus sympathique.

Nous étudions donc les effets du protoxyde d'azote en termes d'hémodynamique chez des sujets en état de coma dépassé, sans cardiopathie reconnue par l'interrogatoire de l'entourage, l'examen clinique et paraclinique, dont l'état de vigilance ne peut être modifié par l'inhalation de ce gaz anesthésique.

2) LES SUJETS EN ETAT DE COMA DEPASSE

2.1) LA MORT CEREBRALE

Le diagnostic de mort cérébrale est porté sur l'association de signes cliniques et électro encéphalographiques, tous présents lors de deux examens successifs.

Les signes cliniques cardinaux, retenus dans le service, sont la mydriase bilatérale, l'absence de réactivité au niveau de la face, l'absence de réflexe Oculo cardiaque et l'absence de respiration spontanée.

L'absence de respiration spontanée est vérifiée par l'épreuve de "débranchement", telle qu'elle a été préconisée par MILHAUD.

l'électro encéphalogramme est iso-électrique, les techniques d'enregistrement sont celles recommandées par la commission de la Société d'E.E.G. et de neuro physiologie.

Deux encéphalogrammes sont enregistrés à six heures d'intervalle au moins, lorsqu'un prélèvement d'organes est envisagé.

Parmi les signes qui ne sont pas considérés comme des critères du coma dépassé, figurent l'hypothermie et le diabète insipide. En effet, ils peuvent faire défaut à un moment donné de l'évolution.

Cependant, dans nos observations, l'hypothermie s'est révélée constante (moyenne 34,8° C), et le diabète insipide est très fréquent.

Il peut paraître surprenant de ne pas voir figurer dans nos critères l'aréactivité totale. En fait, on sait depuis longtemps que mort cérébrale ne signifie pas mort médullaire, et que l'automatisme médullaire peut réapparaître après une phase d'aréactivité totale.

2.2) ETAT CIRCULATOIRE ET FONCTION CARDIAQUE

Le rythme cardiaque est généralement stable, mais non fixe. Il est régulier, sinusal, à une fréquence proche de 90 par minute sans doute par suppression du tonus vagal.

Sur l'électrocardiogramme on constate fréquemment des troubles de la repolarisation et des allongements de l'espace QT en rapport avec des troubles métaboliques. En effet, ces sujets sont tous hypokaliémiques (moyenne 3,1mEq/l) et hypernatrémiques (moyenne 150mEq/l).

L'hypotension artérielle est en règle contemporaine du coma dépassé, elle peut même apparaître avant que la mort cérébrale soit totale. Il s'agit d'un collapsus par vasoplégie, il n'y a pas de marbrures et les veines sont visibles.

Le traitement du collapsus comporte le remplissage vasculaire et les sympathomimétiques.

Dans les dix cas étudiés, aucun n'a présenté d'arrêt cardio circulatoire. L'hypotension a été jugulée dans quatre cas par le seul remplissage vasculaire, associé dans les six autres cas à des sympathomimétiques utilisés à la fois comme vaso actifs et tonicardiaques (Métaraminol et Isoprotérénol associé ou substitué). L'administration de ces drogues a été suspendue quelques heures avant le protocole expérimental.

La moyenne des pentes, des courbes de fonction ventriculaire établies à partir d'une épreuve de remplissage en calculant le rapport de la variation du travail par minute du ventricule gauche en Kg.m/mn à la variation de pression télédiastolique pulmonaire en mm de mercure, est de 0,489.

RUSSEL et Coll. en 1970, chez des sujets venant de constituer un infarctus du myocarde, constatent une pente de 0,182 et SCHNABEL et Coll. constatent une pente de 0,44 chez des sujets normaux.

Ainsi nous pouvons considérer que l'état cardio-circulatoire des sujets étudiés est en moyenne d'un niveau satisfaisant, et stable au moment de l'expérimentation. Ce fut un critère de choix pour cette étude.

Certains sujets servirent de donneurs pour transplantations d'organes : coeur et reins.

3) PROTOCOLE EXPERIMENTAL

3.1) PREMIERE PHASE

Le sujet en état de coma dépassé reçoit une assistance respiratoire assurant une FiO2 de 30 à 33%. Le reste du volume gazeux inhalé étant de l'azote. L'analyse des gaz du sang prélevés dans ces conditions de ventilation pulmonaire nous assure que la pression partielle d'oxygène artériel se situe entre 80 et 120mm de mercure.

a) un enregistrement des différents paramètres hémodynamiques est réalisé.

- pressions pulmonaires : instantanées et moyennes
- pressions artérielles : instantanées et moyennes.
- fréquence cardiaque par électrocardiographie simultanée.
- débit cardiaque.

Ces mesures sont répétées à intervalles rapprochés afin d'écarter des valeurs aberrantes et de s'assurer de la stabilité hémodynamique momentanée du sujet.

b) ensuite, commence l'épreuve de remplissage avec 500ml de soluté de Ringer injecté dans une veine périphérique en 10mn.

c) dès la fin de l'injection, nouvel enregistrement des paramètres hémodynamiques.

d) nouvelles séries de mesures au moins 30mn plus tard et très peu de temps avant la deuxième phase.

3.2) DEUXIEME PHASE

Remplacement de l'azote inhalé par du protoxyde d'azote Il suffit d'afficher sur le débitmètre (Rotamètre de la B.O.C.)

d'oxygène du respirateur le volume correspondant à un tiers du volume minute inhalé pendant la première phase et de compléter à un en délivrant deux tiers du volume total en protoxyde d'azote.

a) dix minutes plus tard : enregistrements et mesures des paramètres.

b) une nouvelle épreuve de remplissage est réalisée selon la même technique que lors de la première phase. Ou bien une nouvelle mesure et enregistrement des paramètres est effectuée avant l'apreuve de remplissage quand celle-ci n'intervient pas immédiatement après les dix premières minutes d'inhalation de protoxyde d'azote.

c) mesure et enregistrement des paramètres à la fin de l'épreuve de remplissage.

4) MATERIEL ET TECHNIQUE

4.1) MATERIEL

4.1.1) Respirateur volumétrique à fréquence fixe réglé par un circuit logique pneumatique : utilisant un gaz comprimé comme source d'énergie motrice. Il s'agit d'un Logic 05 avec apport d'oxygène et de protoxyde d'azote. L'azote est fourni par l'air ambiant.

4.1.2) Matériel de mesure des pressions

1°) électromanomètre : (capteur Bell et Howell) dit "jauge de contrainte" par fil métallique sensible à l'étirement induisant par variation de sa résistance électrique un déséquilibre du pont de Wheatstone proportionnellement à la pression appliquée. Afin d'éviter une correction des chiffres de pression, le capteur de pression est fixé au niveau du plan horizontal de l'oreillette droite du sujet en décubitus dorsal (5cm en dessous de l'angle de Louis). A l'embout correspondant à la chambre de pression, est fixé un robinet à trois voies ; chacune des deux voies restantes est reliée : l'une au catheter radial, l'autre au catheter pulmonaire.

2°) le catheter radial est un autocath (plastimed) introduit par voie percutanée. En cas d'impossibilité les artères humérales ou fémorales sont utilisées.

3°)le catheter pulmonaire. Il s'agit d'un flexo pulmocath tube de 125cm, 0,60 x 1,00, introduit par voie percutanée dans une veine du pli du coude et poussé doucement jusqu'à l'artère pulmonaire.

4°) Une chaîne électronique Thomson Medical Telco est reliée au capteur de pression. Elle se compose :

- d'un oscilloscope à deux pistes ; l'une représentant l'activité électrique cardiaque captée par des électrodes cutanés, l'autre, la pression instantanée transmise par le capteur de pression.

- d'un galvanomètre indiquant la pression instantanée.

- d'un enregistreur sur papier à deux pistes avec vitesse de déroulement variable.

- d'un système électronique d'amortissement qui permet la lecture directe de la pression moyenne et son enregistrement.

Le déplacement de l'indicateur considéré, indique la pression avec une sensibilité variable de 10 - 20 - 50 - 100 - 200 - 400mm de Hg pour l'amplitude maximum.

5°) En cas de nécessité, les catheters sont reliés au capteur de pression par un tube prolongateur (connectub plastimed). Les catheters seuls ou munis de prolongateur possèdent une compliance suffisemment basse pour ne pas perturber les mesures. Il ne se produit pas de phénomène de résonnance vibratoire pour la gamme des mesures effectuées.

4.1.2) Matériel de mesure du débit cardiaque par la technique de dilution d'un colorant.

1°) Le colorant : le vert d'indocyanine : Cardio-green (HYNSON, WESTCOTT et DUNNING) Inc. Baltimore, Maryland USA., est choisi en raison de ses propriétés :

- son élimination est rapide : ½ vie autour de 3mn
- atoxique jusqu'à la dose de 5mg/kg
- son pic d'absorption de la lumière se situe au point isobestique de l'hemoglobine.

2) L'injecteur : c'est une seringue calibrée (MICROLITER 750 : Hamilton Company) délivrant une quantité préalablement déterminée de colorant, connectée par un robinet à trois voies à une seringue qui pousse l'embol de colorant par du sérum physiologique, dans un tube en dérivation sur l'extrémité externe du catheter pulmonaire par un autre robinet à trois voies. L'embol parvient donc dans l'artère pulmonaire, traverse le lit vasculaire pulmonaire et les cavités caridaques gauches avant de parvenir dans les artères périphériques.

3°) Le sang artériel périphérique est aspiré par une pompe électrique (HAWARD APPARATUS Dye dilution pump) à débit constant qui fait cheminer le sang venant du catheter artériel dans la cuve d'illumination du densitomètre.

4°) le densitomètre (WATERS Company) produit un faisceaux lumineux concentré et rendu monochromatique par un système de filtre et de lentilles. Ce faisceau traverse la cuve d'illumination parcourue par le sang artériel et rencontre ensuite l'élément photo sensible qui transmet un signal électrique proportionnel à la densité optique du sang. La linéarité de la réponse a été vérifiée antérieurement.

5°) Le signal électrique issu du densitomètre parvient au calculateur DCR-700 cardiac out put computer (WATERS

instruments Inc. Rochester, Minnesota USA) qui affiche directement le débit cardiaque en litre par minute et transcrit par un enregistreur sur papier la courbe de dilution.

4.2) LA TECHNIQUE

4.2.1) La montée du catheter pulmonaire se fait selon la technique de T. GRANDJEAN.

Le catheter souple et léger est entrainé par le flux sanguin de la circulation de retour veineux vers le coeur. Il suffit de le pousser doucement pour qu'il suive ce courant,sans fausse route. La traversée de l'oreillette est suivie grace au tracé de pression, le ventricule droit est ensuite atteint et malgré l'angulation de l'orifice pulmonaire le passage se produit facilement.

4.2.2) La mesure du débit cardiaque est réalisée par la technique de dilution d'un colorant selon le principe de STEWART et HAMILTON

$$Qc = \frac{I \times 60}{S \times f}$$

où : Qc est le débit cardiaque en 1/mn

I la masse d'indicateur coloré en mg

S la surface de la courbe de première circulation cm x s

f le facteur de calibration : mg/1/cm

La courbe de concentration du colorant en fonction du temps, lors de la première circulation est une exponentielle, sa surface est donc, en éliminant la première recirculation :

$$\overset{\circ}{Q} = \frac{I}{\int_{t2}^{t1} Ct\ dt}$$

L'intégration de la courbe, réalisée par le calculateur, nous donne des résultats satisfaisants. Dans une étude précédente où chaque valeur de débit a été mesurée au moins trois fois, l'écart type de ces mesures par rapport à la moyenne des valeurs est égal à 5,4% ce qui pour PRYS-ROBERTS et KELMAN est un bon critère de fiabilité de la méthodologie utilisée.

D'après J.P. BOURDARIAS et Coll. (1968), il existe entre les valeurs du débit cardiaque mesuré par le principe de FICK et par la méthode de STEWART HAMILTON, une corrélation très significative ($r = 0,97$ $p < 0,001$)

Les valeurs sont unies par l'équation :

Q dilution = 1,026 Q FICK - 0,03

4.2.3) L'épreuve de remplissage : consiste en l'injection par système ordinaire de perfusion dans une veine périphérique de soluté de Ringer - composition pour 1 litre :

chlorure de sodium	6 g	soit 130,2 mEq de	Na^+
chlorure de potassium	0,3 g	soit 4,0 mEq de	K^+
chlorure de calcium hydraté	0,134 g	soit 1,8 mEq de	Ca^{++}
lactate de sodium	3,1 g	soit 27,6 mEq de	$CH_3CHOHCOO^-$

administré au rythme de 50ml par minute.

4.3) <u>LES PARAMETRES CALCULES</u>

- L'index du débit cardiaque (IQ) en l/mn x m2 débit cardiaque rapporté à la surface corporelle. Cette dernière étant calculée à partir du poids et de la taille selon l'abaque établie d'après la formule de DUBOIS.

$$\log S = \log P \times 0{,}425 + \log T \times 0{,}725 + 1{,}8564$$

S = surface cutanée en cm2

P = poids en kg

T = taille en cm

- le volume d'éjection systolique (VES) est calculé en divisant le débit cardiaque en ml/mn par la fréquence cardiaque.

- l'index du volume d'éjection systolique (IVES) est le rapport du volume d'éjection systolique en ml/syst. à la surface corporelle IVES en ml/syst.m2.

Les paramètres calculés suivants sont directement lus sur les abaques de : MOSTERT et Coll. 1969.

RST : Résistances systémiques totales en dynes.sec.cm^{-5}

RSP : Résistances pulmonaires : mêmes unités

WVg/mn : Travail du ventricule gauche par minute en Kg.m.mn^{-1}

IWvg/mn : Index rapporté à la surface corporelle Kg.m.mn^{-1}.m^{-2}

Wvd/mn : Travail du ventricule droit par minute en Kg.m.mn.$^{-1}$

IWvd/mn : Index rapporté à la surface corporelle Kg.m.mn^{-1}.m^{-2}

W syst. vg : travail du ventricule gauche par systole en g.m./Syst.

W syst. vd : mêmes unités

5) RESULTATS

"Commencez par le commencement et poursuivez jusqu'à ce que vous soyez arrivés à la fin ; alors arrêtez-vous".

LEWIS CARROLL

Aventures d'Alice au pays des merveilles.

5.1) EVOLUTION DES PRINCIPAUX PARAMETRES HEMODYNAMIQUES APRES INHALATION PENDANT DIX MINUTES DE PROTOXYDE D'AZOTE SUBSTITUE (en même proportion) A L'AZOTE.

5.1.1) Paramètres observés

5.1.1.1) Fréquence cardiaque

CAS	O2 + N2	O2 + N2O
A	94	96
B	65	65
C	93	96
D	68	68
E	88	84
F	82	84
G	116	128
H	78	78
I	104	108
J	124	105
moyenne $\pm$ écart type	91,2 $\pm$ 18,3	91,2 $\pm$ 18,4

5.1.1.2) Pression artérielle moyenne

CAS	O2 + N2	O2 + N2O
A	60	56
B	82	74
C	80	76
D	100	96
E	78	80
F	100	72
G	69	76
H	98	92
I	138	144
J	88	41
moyenne ± écart type	89,3 ± 20,55	80,7 ± 25,93

5.1.1.3) Pression artérielle pulmonaire moyenne

CAS	O2 + N2	O2 + N2O
A	15	15
B	12,7	13,4
C	21	21
D	20	18
E	22	21
F	12	7
G	18	20
H	21	21
I	16	19
J	26	21
moyenne ± écart type	18,37 ± 4,22	17,64 ± 4,37

5.1.1.4) Pression pulmonaire télédiastolique

CAS	O2 + N2	O2 + N20
A	9	10
B	6,2	7,2
C	15	15
D	15	14
E	6	7
F	5	0,8
G	12	14
H	13	14
I	7	10
J	20	16,5
moyenne ± écart type	10,72 ± 4,63	10,85 ± 4,58

5.1.2) Paramètres calculés

5.1.2.1) Index du débit cardiaque

CAS	O2 + N2	O2 + N20
A	6,75	5,80
B	2,34	2,69
C	3,74	3,28
D	3,89	3,63
E	4,22	3,87
F	2,32	1,83
G	2,97	2,92
H	3,33	3,15
I	4,33	4,57
J	3,95	2,31
moyenne ± écart type	3,78 ± 1,20	3,40 ± 1,09

5.1.2.2) Index du volume d'éjection systolique

CAS	O2 + N2	O2 + N2O
A	71,9	60,3
B	36,1	41,4
C	40,3	34,2
D	57,4	53,2
E	47,9	46,1
F	28,3	21,8
G	25,6	22,8
H	42,7	40,4
I	41,7	42,3
J	31,8	22,0
moyenne ± écart type	42,37 ± 13,3	38,45 ± 12,6

5.1.2.3) Résistances systémiques totales

CAS	O2 + N2	O2 + N2O
A	400	400
B	1900	1500
C	900	970
D	1100	1150
E	750	900
F	2100	1900
G	1020	1100
H	1400	1300
I	1200	1200
J	1200	1000
moyenne ± écart type	1197 ± 481	1146 ± 365

5.1.2.4) Résistances pulmonaires

CAS	O2 + N2	O2 + N2O
A	100	120
B	300	270
C	230	260
D	220	210
E	210	210
F	250	200
G	260	290
H	300	320
I	140	155
J	350	480
moyenne ± écart type	236,0 ± 71,2	251,5 ± 104

5.1.2.5) Index du travail du ventricule gauche par minute

CAS	O2 + N2	O2 + N2O
A	5,5	4,5
B	2,6	2,6
C	4,1	3,4
D	5,3	4,8
E	4,5	3,9
F	3,2	1,8
G	2,8	3,0
H	4,6	4,0
I	8,1	8,8
J	4,9	1,3
moyenne ± écart type	4,56 ± 1,52	3,81 ± 1,98

5.1.2.6) Index du travail du ventricule droit par minute

cas	O2 + N2	O2 + N2O
A	1,4	1,2
B	0,4	0,5
C	1,0	0,9
D	1,1	0,9
E	1,3	1,1
F	0,4	0,2
G	0,8	0,8
H	1,0	0,9
I	0,9	1,2
J	1,4	0,7
moyenne ± écart type	0,97 ± 0,344	0,84 ± 0,297

5.1.2.7) travail par systole du ventricule droit

CAS	O2 + N2	O2 + N2O
A	26	22
B	9	10,5
C	23	19
D	30	15
E	28	27
F	7,5	3,3
G	11,5	11,7
H	20	19
I	19	23
J	16	9
moyenne ± écart type	19,00 ± 7,78	16,95 ± 7,30

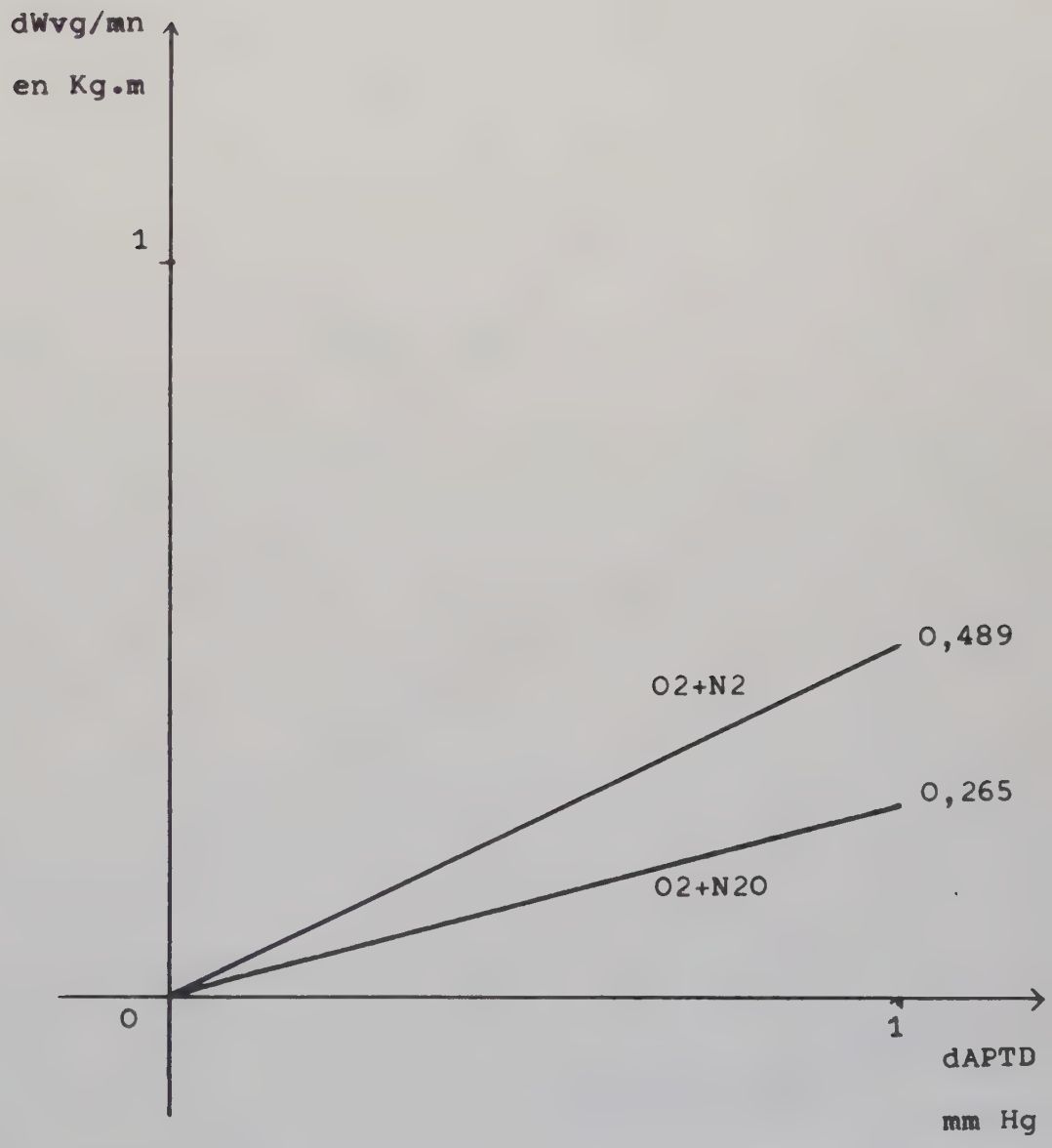
5.1.2.8) Travail par systole du ventricule gauche

CAS	O2 + N2	O2 + N2O
A	100	80
B	57	58
C	83	66
D	145	130
E	100	100
F	62	35
G	45	43
H	92	81
I	163	175
J	56	18
moyenne ± écart type	90,3 ± 36,9	78,6 ± 44,5

5.2) EVOLUTION DE LA PENTE DE FONCTION VENTRICULAIRE DETERMINEE PAR REMPLISSAGE SOUS O2 + N2 PUIS O2 + N2O

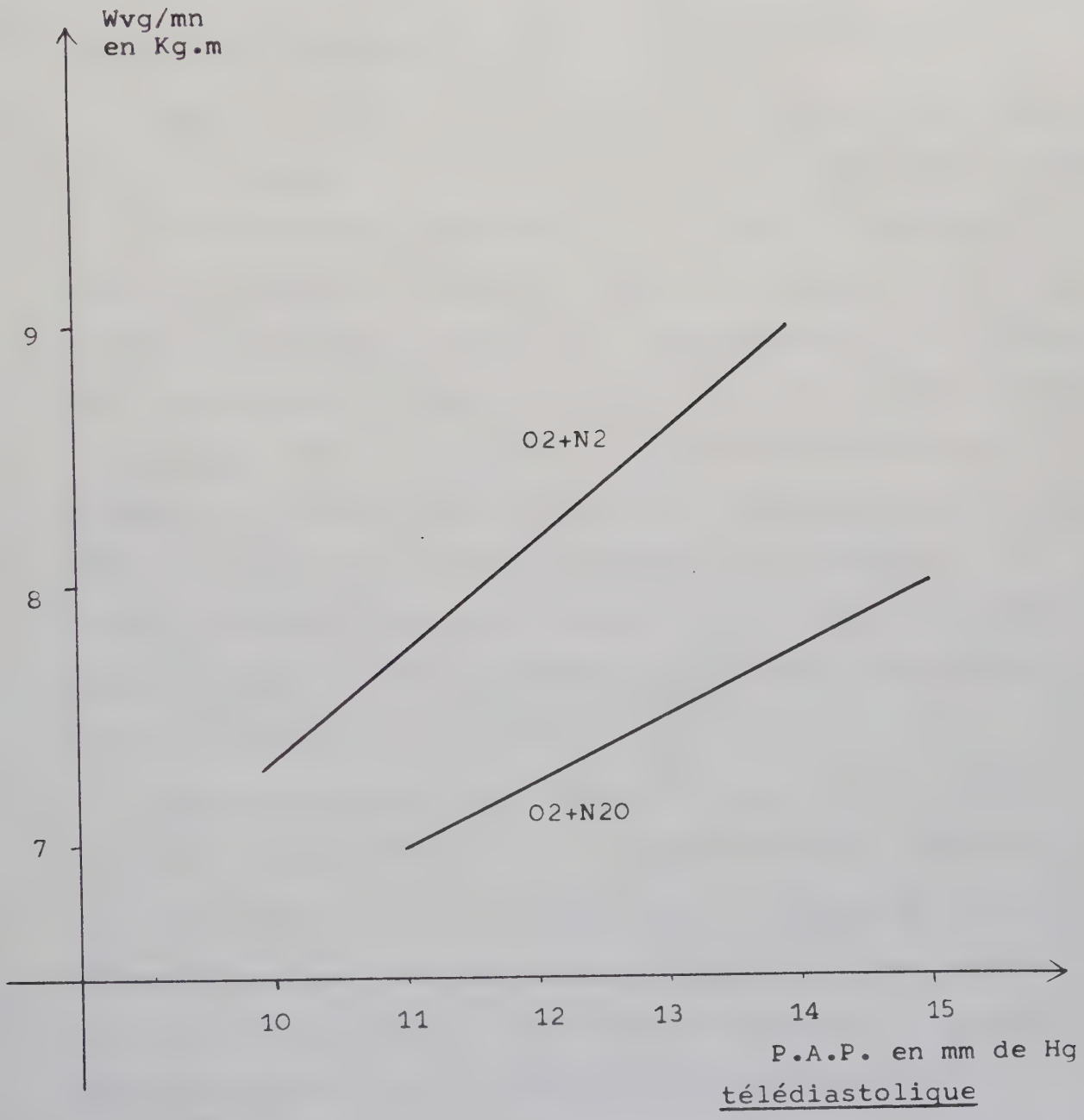
CAS	O2 + N2 (X)	O2 + N2O (Y)
A	0,40	0,33
B	0,13	0
C	1,05	0,45
D	0,17	0,07
E	0,50	- 0,05
F	0,43	0,42
G	0,85	0,80
H	0,26	0,18
I	0,60	0,50
J	0,50	-0,05
moyenne	0,489	0,265

VARIATION DE LA PENTE DES DROITES
DE FONCTION VENTRICULAIRE



COURBES DE FONCTION VENTRICULAIRE ETABLIES

PAR DEUX EPREUVES DE REMPLISSAGE



6) ANALYSE DES RESULTATS

"L'accoutumance des yeux familiarisc
nos esprits avec les choses ; ils
ne s'étonnent plus de ce qu'ils
voient sans cesse et n'en recher-
chent pas la cause".

CICERON.

De natura deorum, II, 38

6.1) ANALYSE DE LA METHODE

Deux situations hémodynamiques différentes sont comparées. L'une est statique, située dans un intervalle de 10mn de temps. La seule modification apportée consiste en la substitution de protoxyde d'azote à l'azote, au même pourcentage du mélange inspiré. On n'intervient donc pas directement sur le système cardio vasculaire. L'autre est dynamique. Par une épreuve de remplissage rapide on modifie la situation en augmentant la volémie ce qui permet par le calcul du travail du coeur d'établir avec deux points une droite de fonction ventriculaire (en s'inspirant de SARNOFF). La même épreuve effectuée sous protoxyde d'azote donne une deuxième droite de fonction ventriculaire que l'on compare à la première.

Nous avons choisi le soluté de Ringer pour sa brève durée de vie dans le secteur vasculaire (PRATHER, GUYTON, 1969).

Nous tentons à travers ces deux situations de saisir les modifications, des performances cardiaques, du système vasculaire périphérique et du système vasculaire pulmonaire quantitativement d'abord puis qualitativement.

6.2) SIGNIFICATION DES RESULTATS AU PLAN STATISTIQUE

6.2.1) Variations des paramètres après 10mn d'inhalation de protoxyde d'azote.

Une représentation graphique de la modification de chacun de ces paramètres est établie en pourcent de la valeur du controle sous oxygène et azote. Chacun des dix cas est tracé, la moyenne apparait en pointillé.

L'index du volume d'éjection systolique et le travail par systole du ventricule gauche diminuent significativement respectivement de 9% et 13% ($P < 0,05$) avec les tests de Wilcoxon et de STUDENT sur des valeurs appariées.

Les paramètres suivant diminuent mais de façon non significative : l'index cardiaque -10%, la pression artérielle moyenne -10%, l'index du travail du ventricule gauche par minute -16%, le travail par systole du ventricule droit -11%, l'index du travail du ventricule droit par minute -13%.

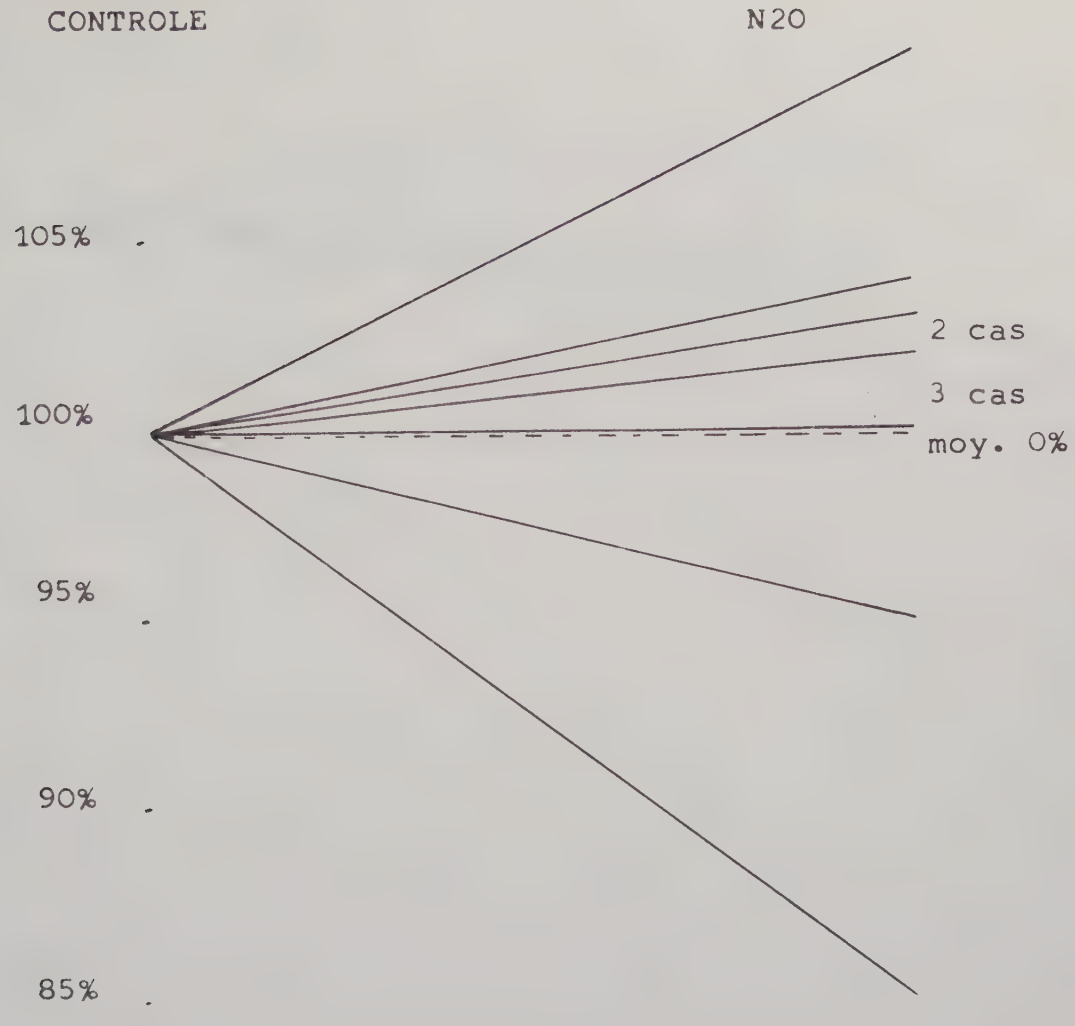
Les paramètres calculés restants, ne varient pratiquement pas en moyenne. C'est le cas de la fréquence cardiaque. Ou bien les variations sont dispersées autour de la valeur du controle, de sorte qu'en moyenne leur variation est très faible. C'est le cas des résistances périphériques, de la pression moyenne, de la télédiastolique dans l'artère pulmonaire et des résistances pulmonaires.

Nous avons calculé la droite de regression théorique des valeurs de l'index du volume d'éjection systolique on établit :

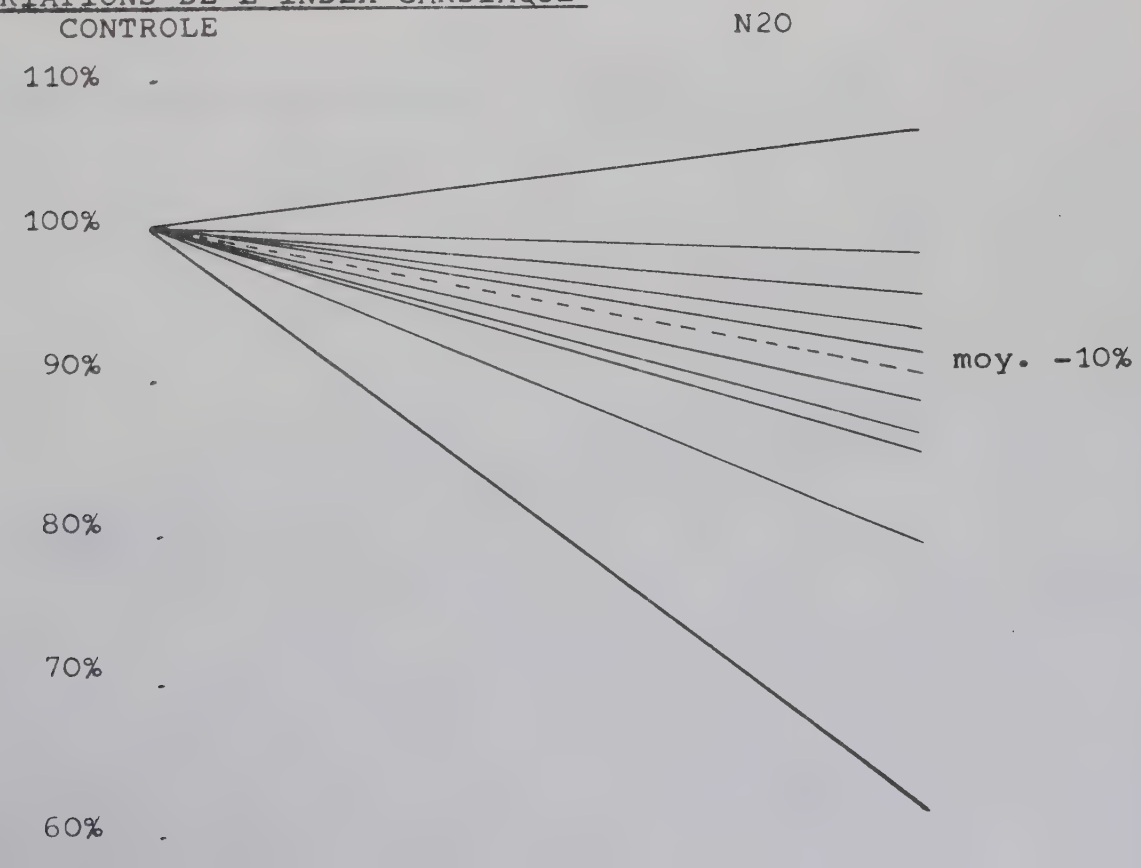
IVES (avec N20) = 0,89 IVES (avec N2) + 0,77

Le coefficient de regression est meilleux pondéré que le simple calcul de pourcentage de diminution. Il correspond à une diminution de 10%

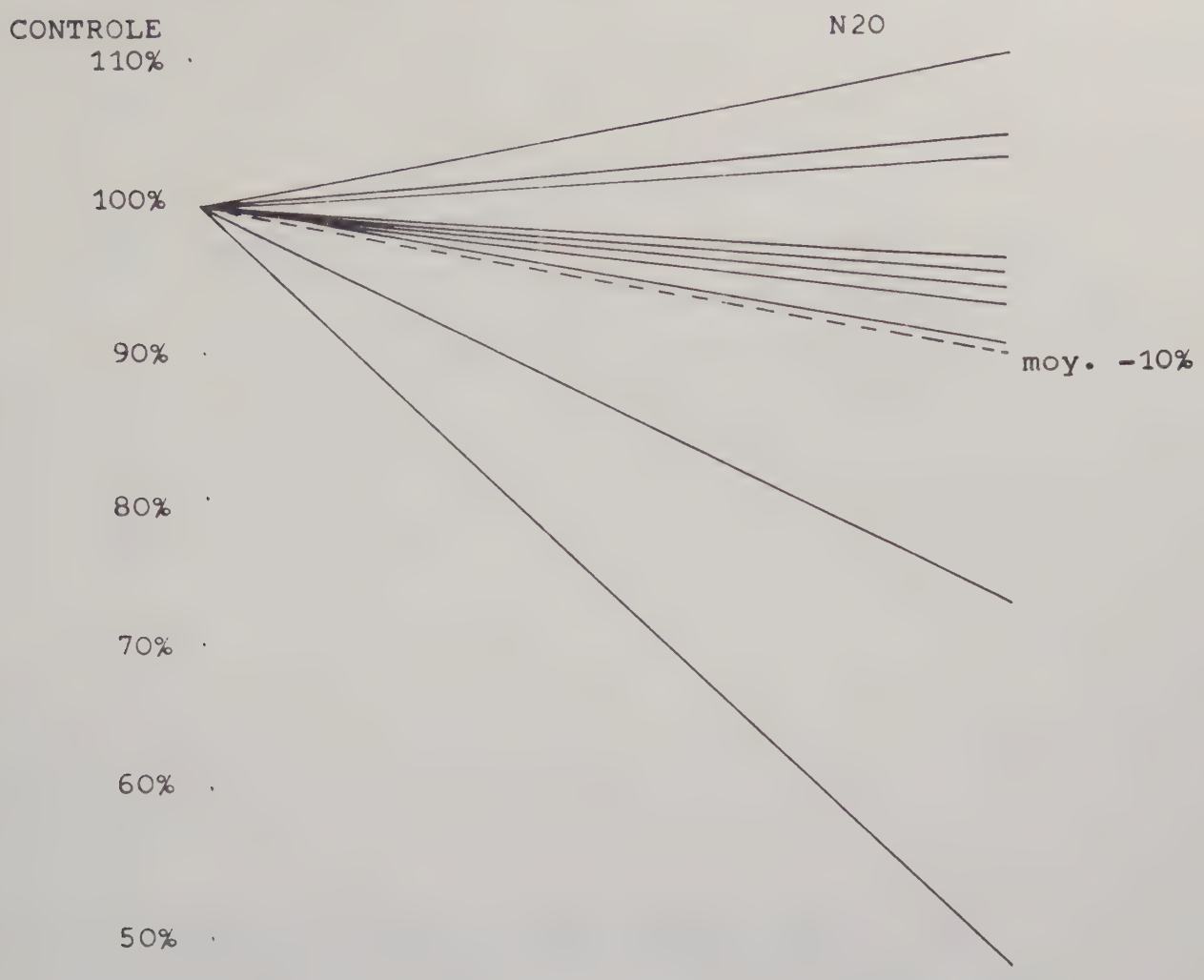
VARIATIONS DE LA FREQUENCE CARDIAQUE



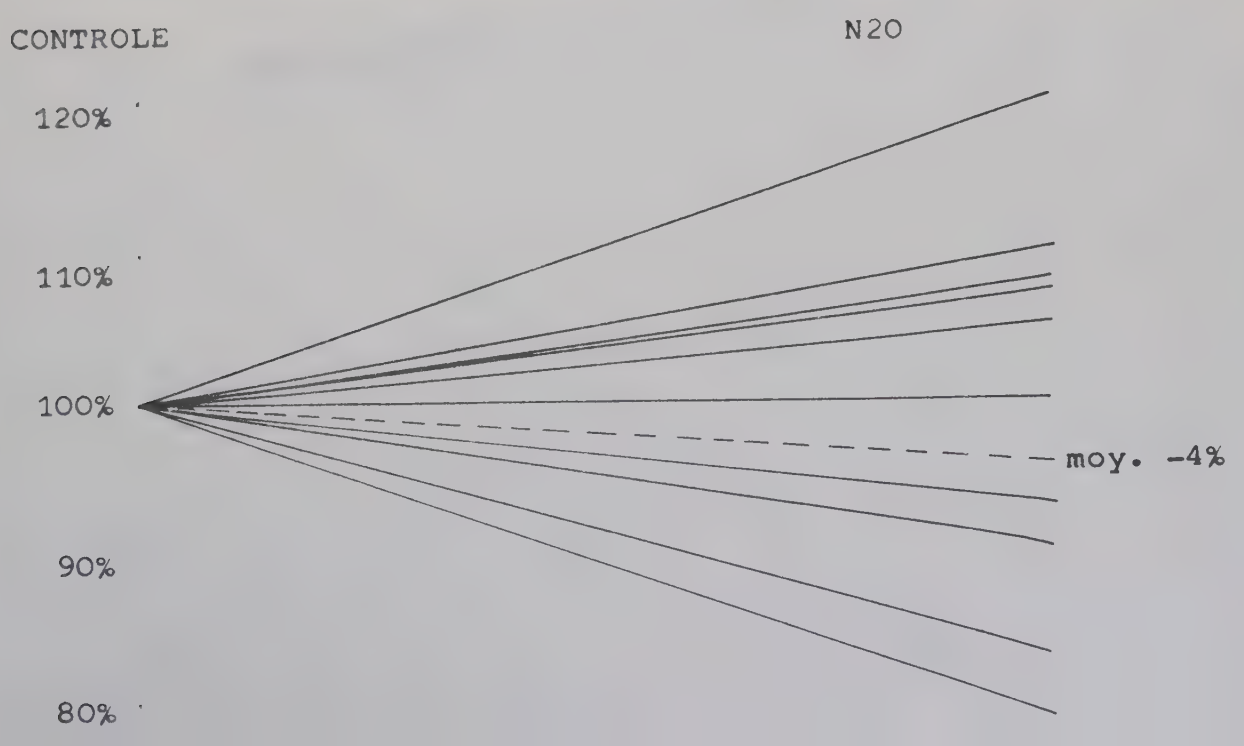
VARIATIONS DE L'INDEX CARDIAQUE



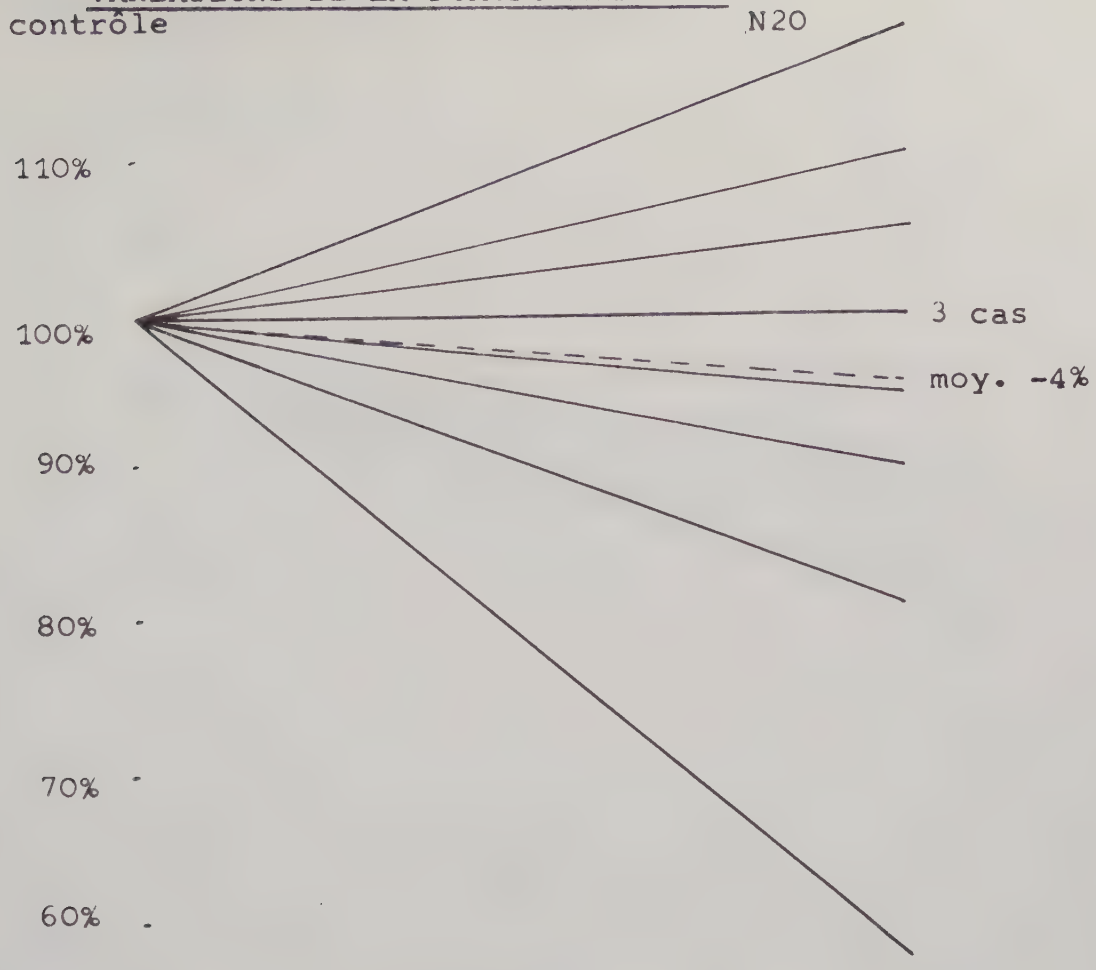
VARIATIONS DE LA PRESSION ARTERIELLE MOYENNE



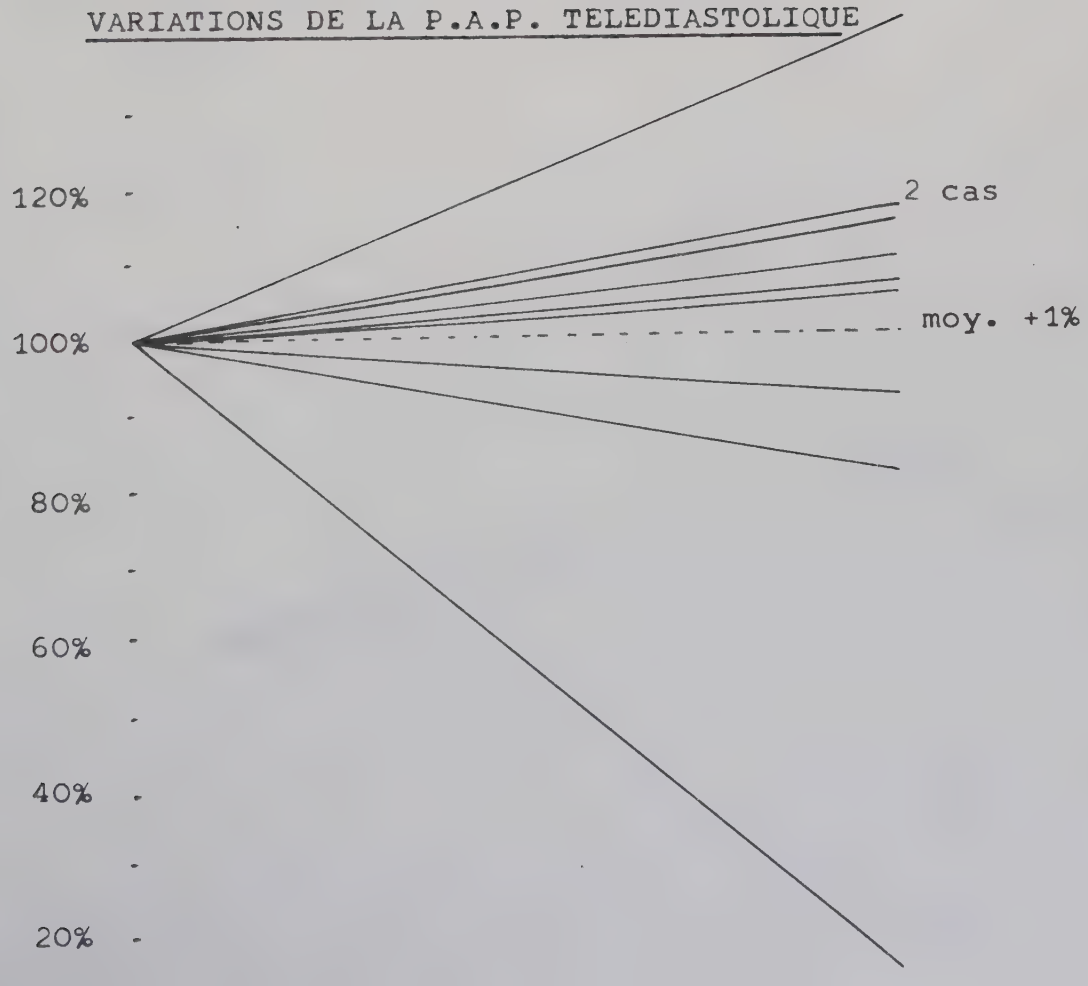
VARIATIONS DES RESISTANCES SYSTEMIQUES TOTALES



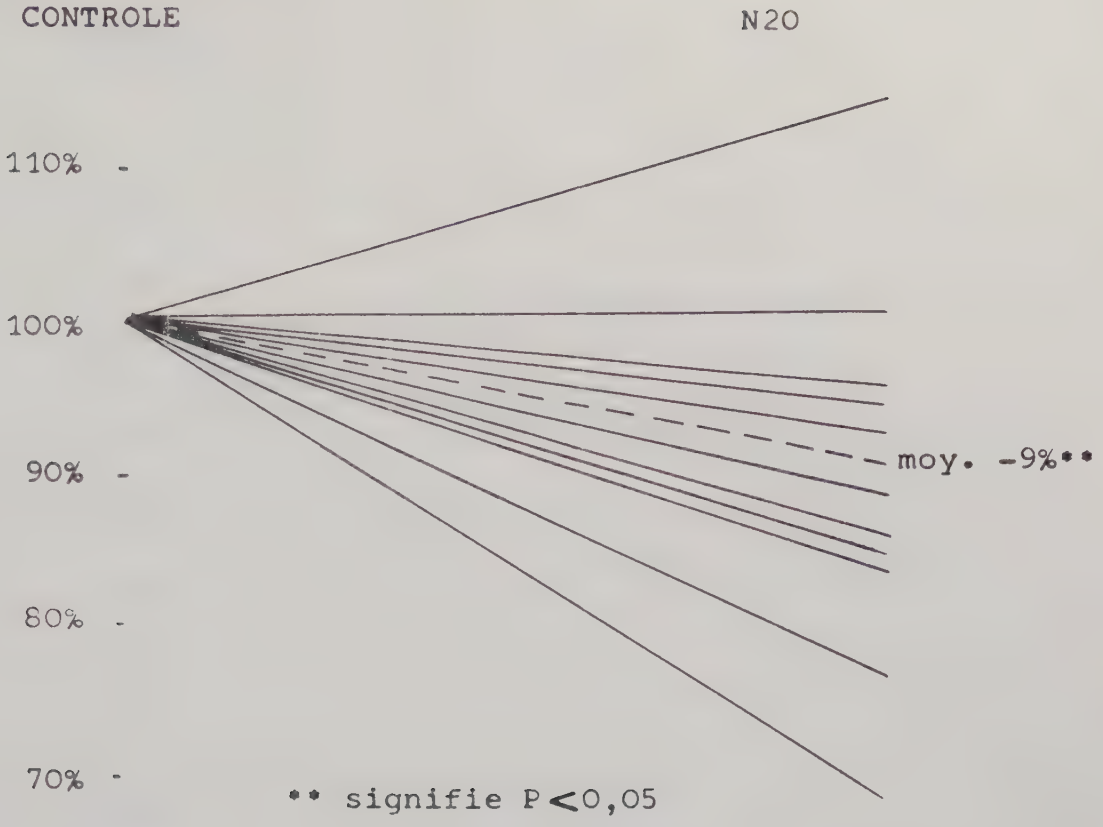
VARIATIONS DE LA P.A.P. MOYENNE



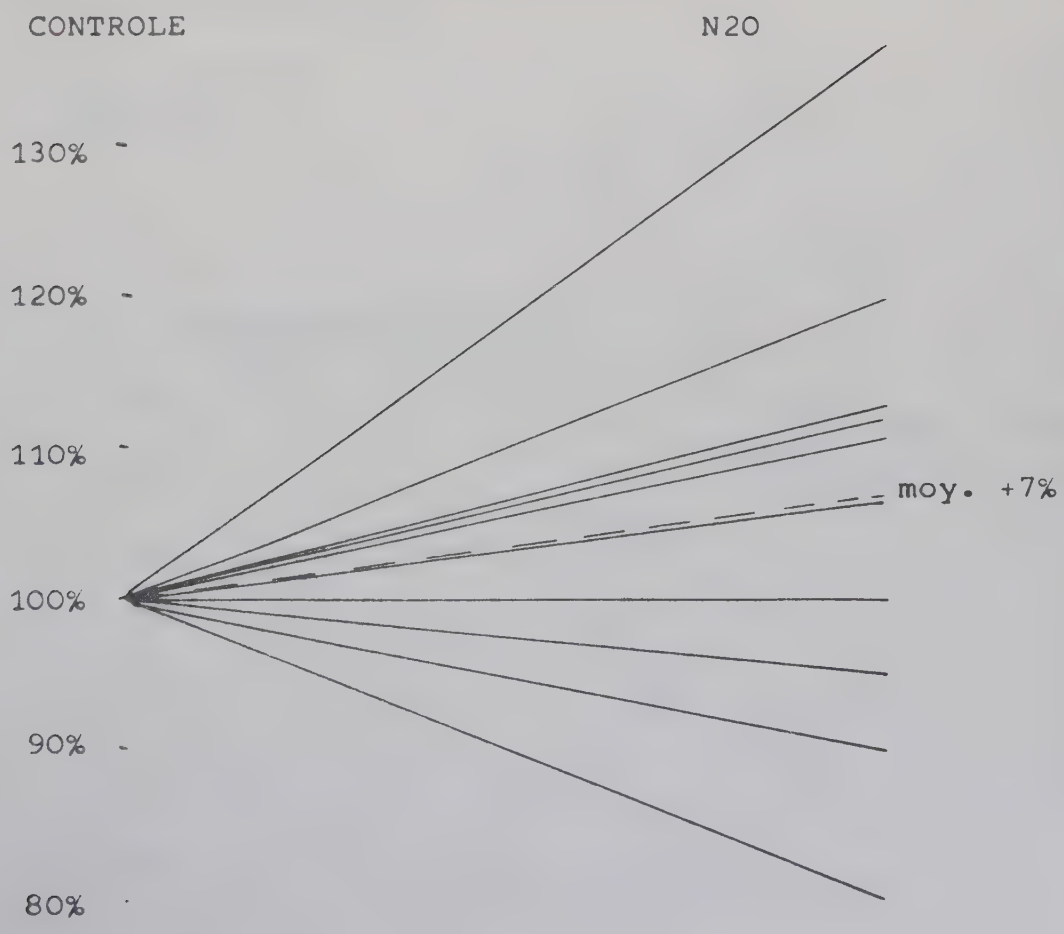
VARIATIONS DE LA P.A.P. TELEDIASTOLIQUE



VARIATIONS DE I.VES**

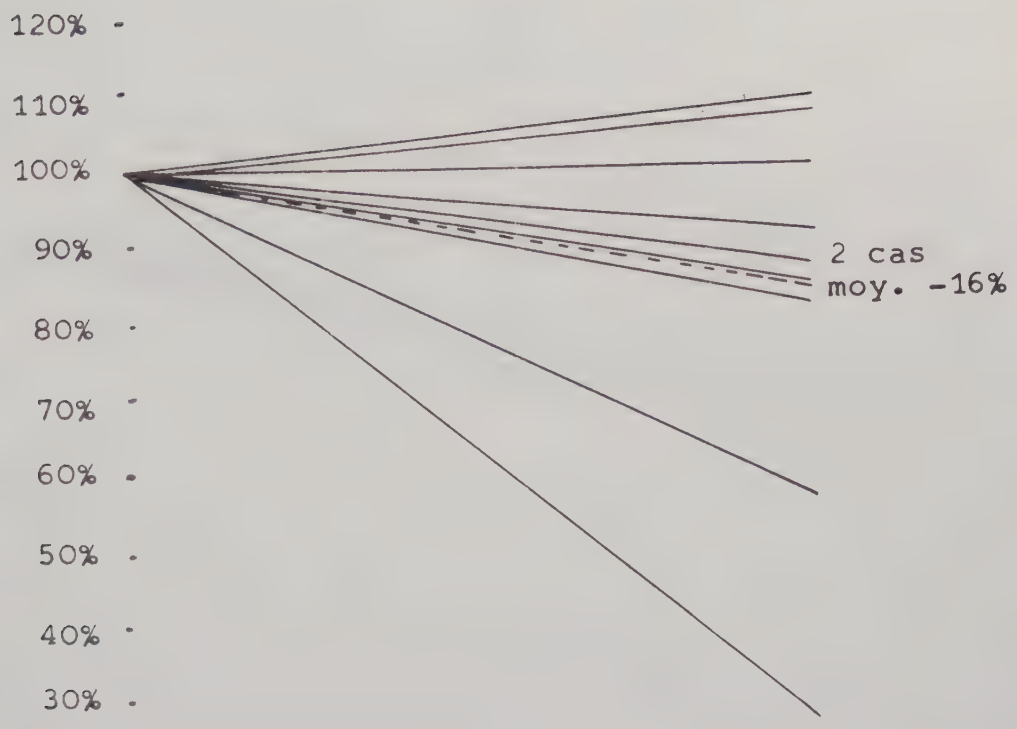


VARIATIONS DES RESISTANCES PULMONAIRES



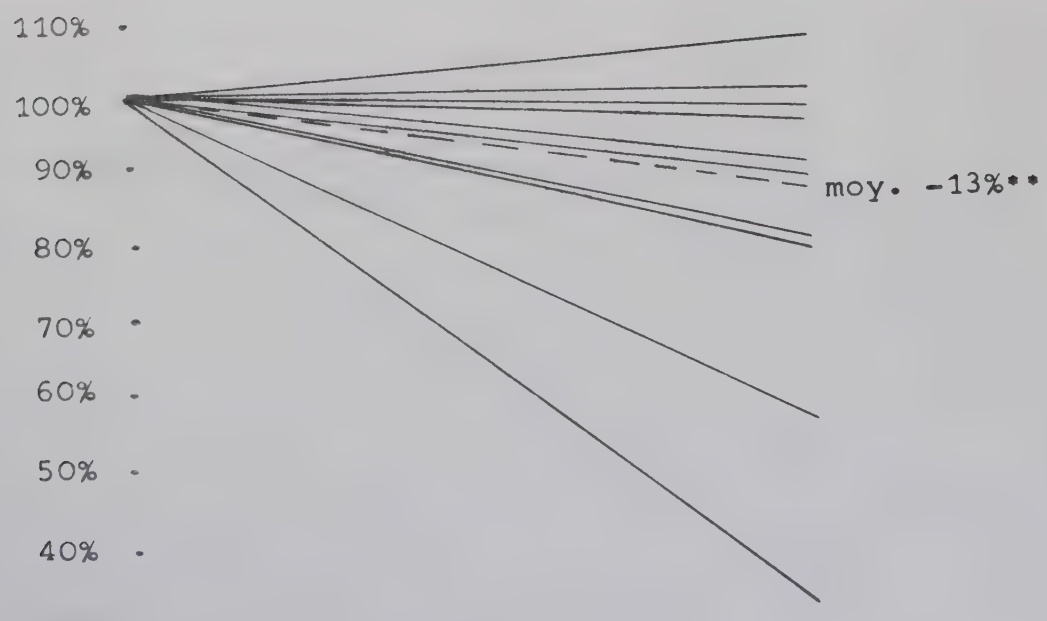
VARIATIONS DE I.Wvg/mn

CONTROLE N20



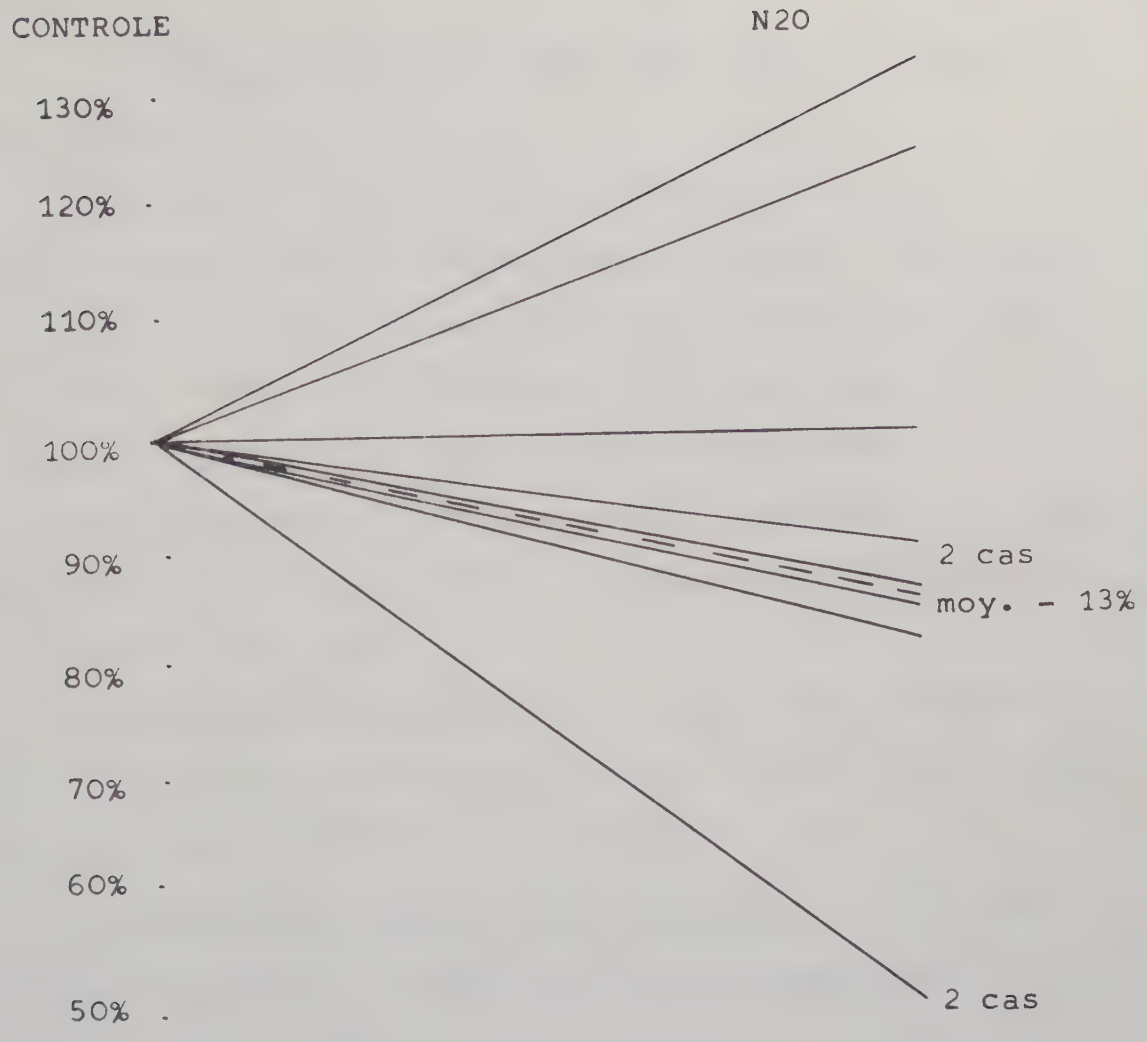
VARIATIONS DU W.syst.vg**

CONTROLE N20

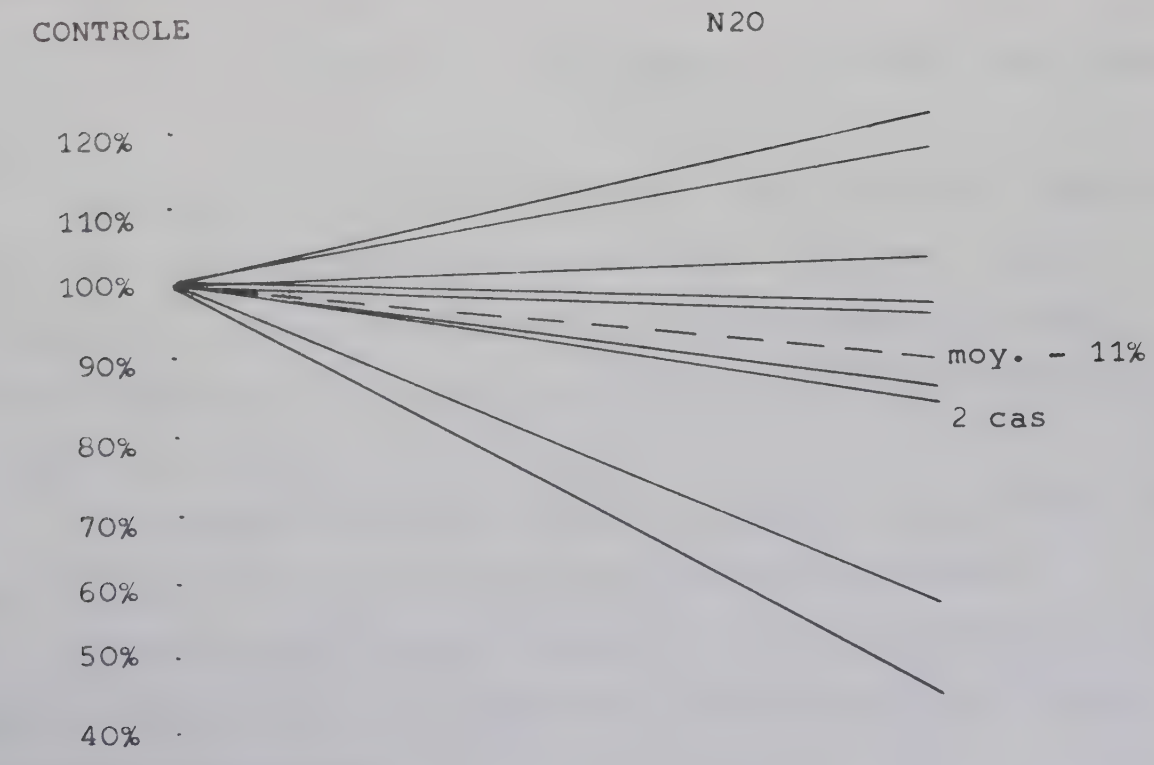


** signifie P<0,05

VARIATIONS DE I.Wvd/mn



VARIATIONS DU W syst. vd



6.2.2) Variation de la pente des droites de fonction ventriculaire.

Cette pente s'exprime en Kg.m/mn de Hg.

La comparaison de ces pentes par le test de WILCOXON montre que la diminution est très significative ($P < 0,01$).

Mais ce test non paramètrique ne permet pas une évaluation pondérée des modifications constatées.

Nous avons alors recours au test de STUDENT sur deux séries de valeurs appariées, il montre aussi une baisse significative ($P < 0,05$).

A partir de notre échantillon, nous avons estimé par la droite de regression théorique, la relation existant entre les deux pentes. Le calcul donne :

Y' (pente avec N2O) = 0,64X (pente avec N2) - 0,05

et l'écart type de Y' donne deux droites parallèles

$$Y' = 0,64X - 0,28$$

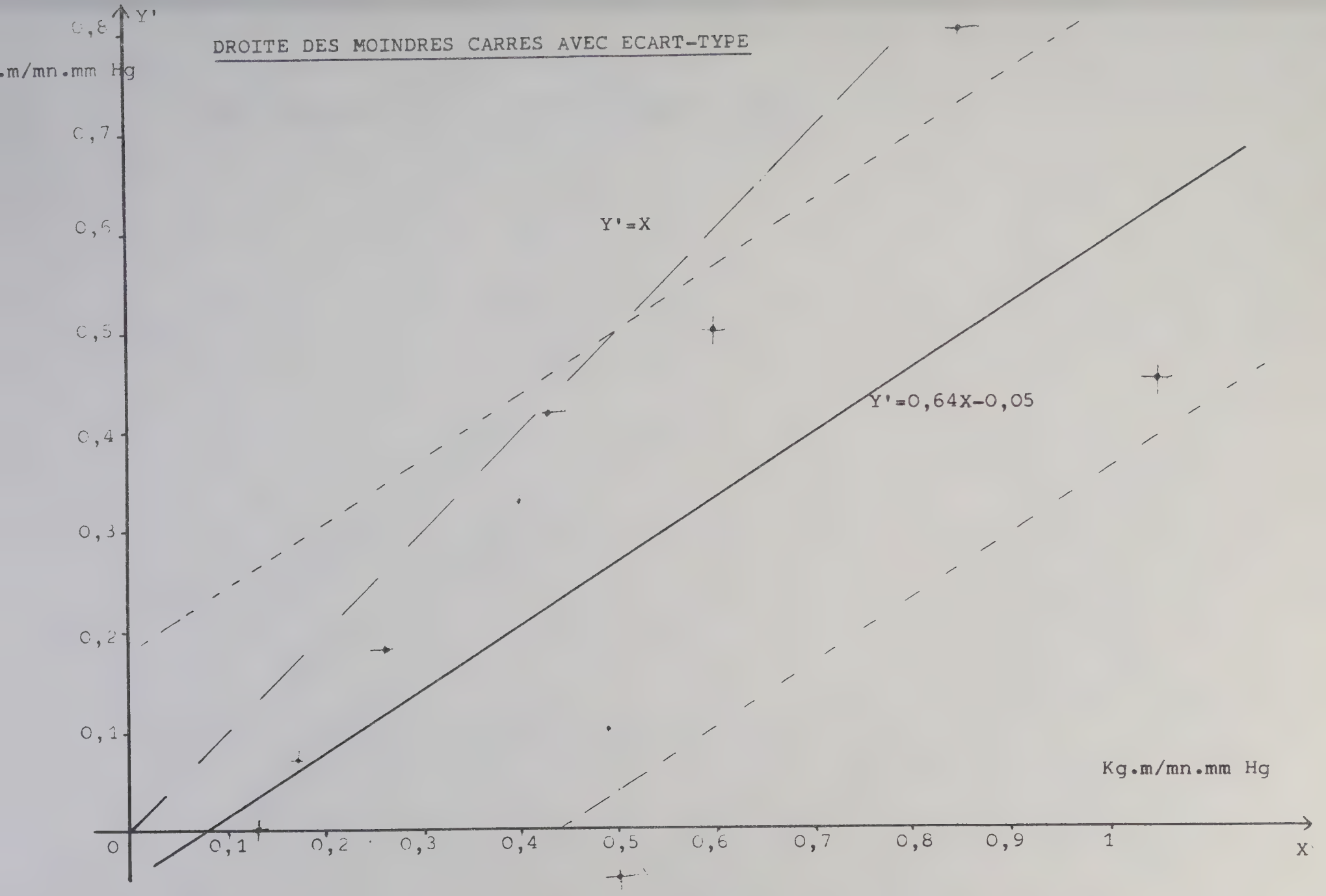
$$Y' = 0,64X + 0,18$$

portées sur un graphique avec des valeurs observées pour chaque cas.

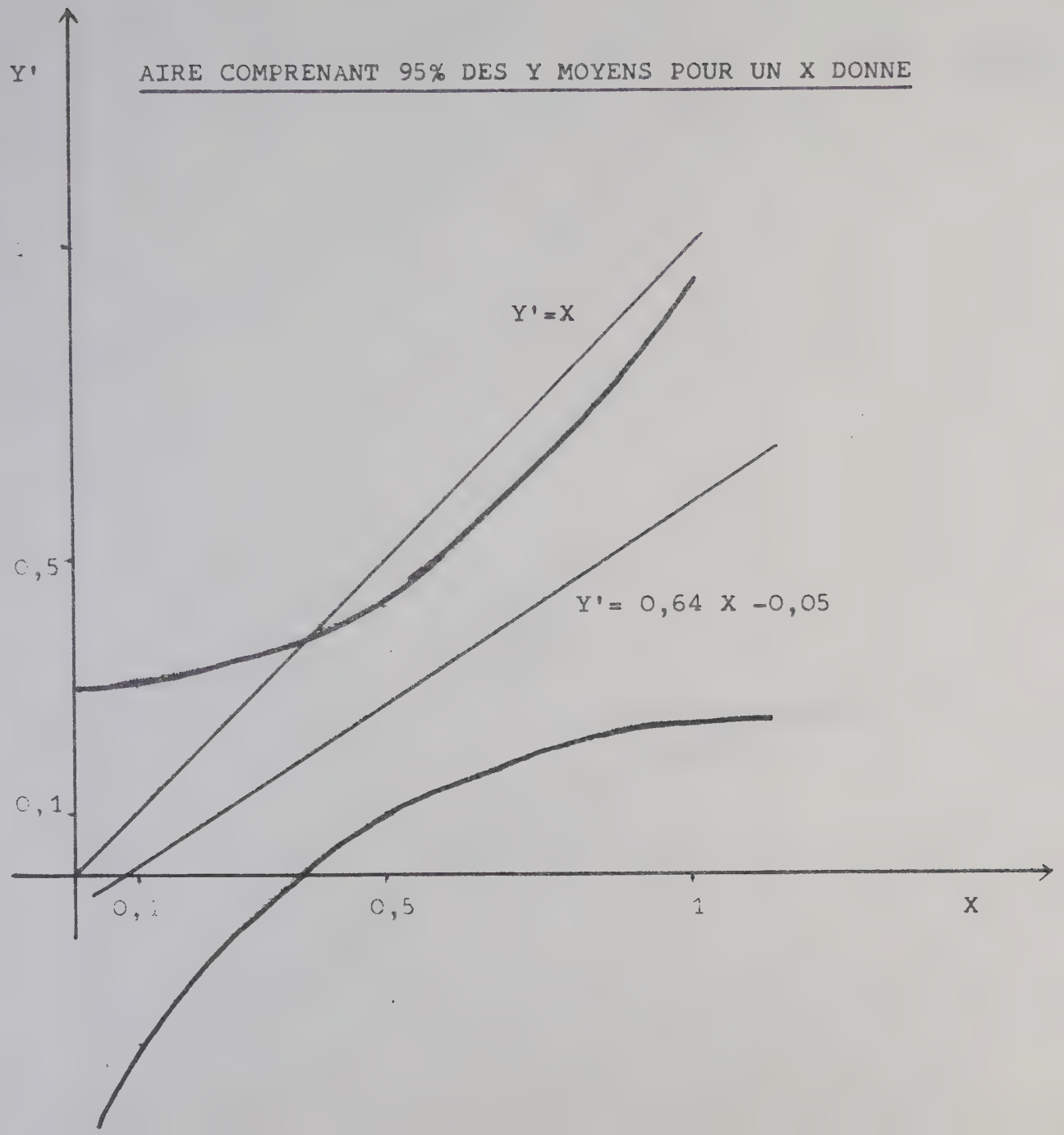
En exploitant plus profondément les données de l'échantillon avec l'outil statistique, nous avons tracé les courbes d'allure hyperbolique délimitant l'aire comprenant 95% des valeurs moyennes de Y observées pour un X donné et 95% de tout Y pour un X donné.

On constate que l'aire située au dessus de la droite Y=X est nettement plus petite que celle située au dessous.

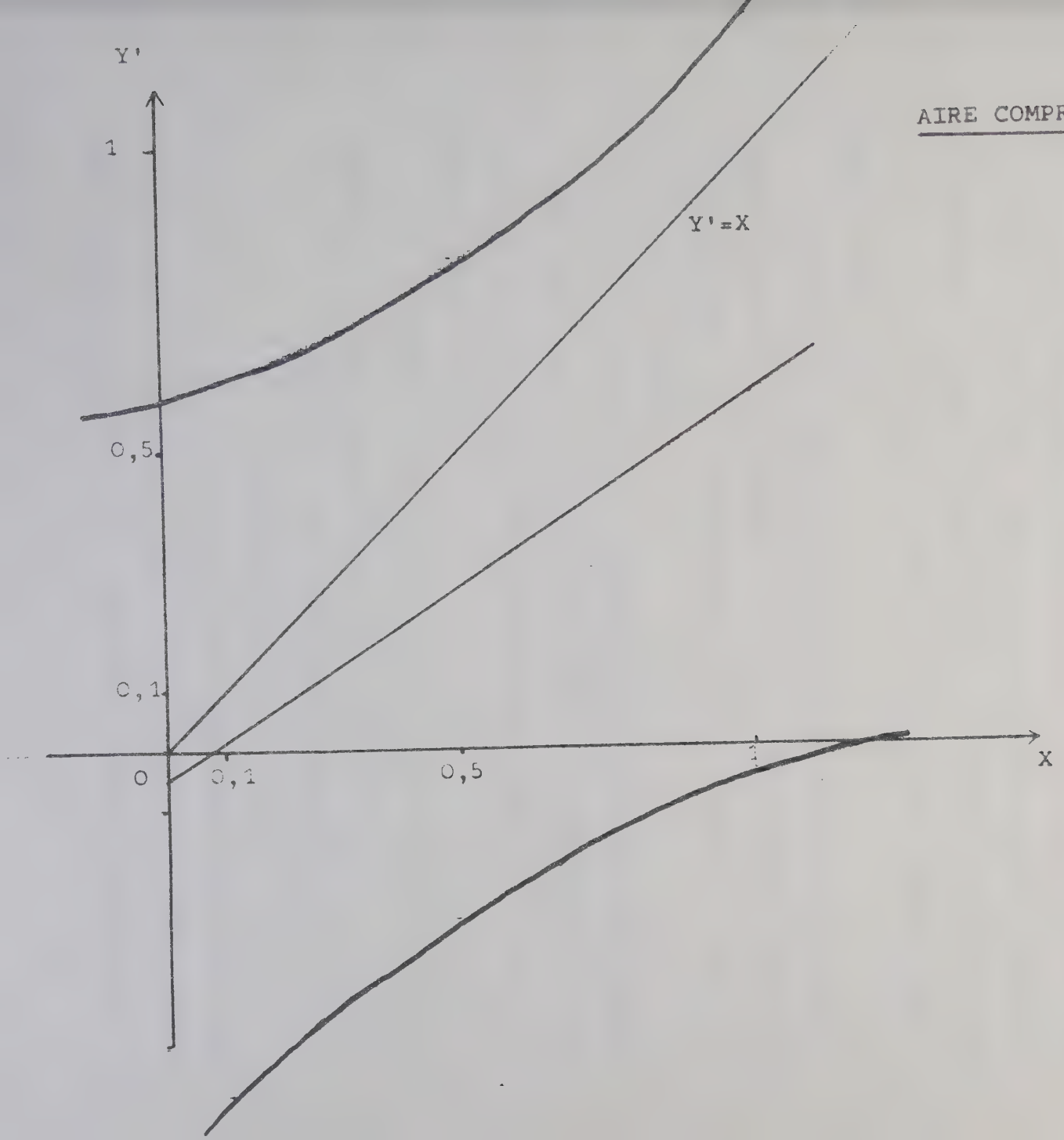
En conclusion la pente observée avec inhalation de protoxyde d'azote a plus de probabilité d'être inférieure à celle observée dans ce gaz.


DROITE DES MOINDRES CARRES AVEC ECART-TYPE
Y'
.m/mn.mm Hg
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
Y'=X
Y'=0,64X-0,05
Kg.m/mn.mm Hg
0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1
X

AIRE COMPRENANT 95% DES Y MOYENS POUR UN X DONNE



AIRE COMPRENANT 95% DES Y' POUR UN X DONNE



6.3) SIGNIFICATION DES RESULTATS AU PLAN HEMODYNAMIQUE

Nous considérerons successivement :

- la fonction pompe myocardique
- la circulation périphérique
- la circulation pulmonaire

6.3.1) La fonction pompe du coeur.

Le débit dépend de deux facteurs mécaniques mesurables : la fréquence des systoles et le volume éjecté à chacune d'elles. Mais le sang éjecté doit posséder une énergie potentielle qui lui permet de parcourir les vaisseaux jusqu'aux capillaires et de retourner au coeur. Cette énergie potentielle est en partie cinétique et en partie stockée par la tension élastique des parois vasculaires.

La fonction pompe est donc caractérisée par le volume éjecté c'est-à-dire le débit cardiaque et le travail effectué ; c'est le produit du volume éjecté par la pression à laquelle il se trouve soumis.

On peut résumer en schématisant : le coeur peut moduler sa fonction pompe par l'intermédiaire de la fréquence et du volume d'éjection systolique. Ce dernier dépend de trois facteurs principaux :

- la précharge du ventricule : elle correspond à la pression du remplissage diastolique fonction :
  - du tonus de base ventriculaire,
  - de la compliance ventriculaire,
  - de la pression télédiastolique ventriculaire

à une augmentation de la précharge correspond une distension des fibres myocardiques qui répondent par une augmentation de

face de contraction (loi de FRANCK et STARLING) donc un volume éjecté plus grand et un travail plus élevé à pression d'éjection égale.

- la post charge du ventricule : est fonction de la pression et des résistances opposées à l'éjection dans le système artériel Quand elles augmentent le volume systolique diminue.

- La contractilité des fibres myocardiques : élément qui règle la vitesse et la force avec laquelle les fibres se raccourcissent, ce caractère n'est pas directement accessible par les mesures hémodynamiques.

6.3.1.1) Muni de ces éléments d'appréciations sur la fonction pompe, voyons comment ils ont évolué lors de l'inhalation pendant 10mn de protoxyde d'azote (en sachant que la fréquence n'a pas changé en moyenne).

1°) la précharge : nous ne pouvons estimer si la compliance et le tonus de base ont varié, mais nous savons que la pression télédiastolique n'a pratiquement pas changé, tout au plus ce serait dans le sens d'une augmentation. On s'attend donc à ne pas voir de modification du volume d'éjection systolique tout au plus dans le sens d'une augmentation. Or, il baisse significativement.

Nous estimons la variation de pression télédiastolique du ventricule gauche à partir de la pression télédiastolique dans l'artère pulmonaire. En effet, FORSBERG 1971, FALICOV et RESNEKOV 1971, RAHIMTOOLA et Coll. 1972, SCHEINMAN et Coll. 1973, ont remarqué une excellente corrélation linéaire entre ces deux chiffres de pression quand il n'existe pas d'hypertension pulmonaire. Ils expliquent cette constatation

par le fait qu'à la fin de la diastole le gradient de pression et le flux sanguin à travers le lit vasculaire pulmonaire sont proches de zéro tous les deux puisque c'est un circuit à basse résistance. D'autre part, les veines pulmonaires, l'oreillette et le ventricule gauche forment fonctionnellement à cet instant du cycle cardiaque une chambre de pression unique avec un très petit gradient de pression. Donc quand il n'y a pas de résistances pulmonaires élevées puisqu'en fin de diastole le flux sanguin est très faible, la pression pulmonaire et la pression ventriculaire gauche se rapprochent étroitement.

2°) La post charge du ventricule : on a constaté une baisse de la pression artérielle moyenne et des résistances. La post charge diminue donc et le volume d'éjection systolique devrait augmenter. Or il baisse significativement

3°) La contractilité : nous ne pouvons l'apprécier directement. Mais nous constatons une baisse du volume d'éjection systolique, or il dépend, bien que de façon non linéaire du raccourcissement des fibres lors de la systole, donc de la contractilité.

Voilà donc beaucoup d'éléments pour suspecter une diminution de la contractilité. Mais peut-être est-ce dû à une diminution de la compliance, ou bien à une atteinte du tonus de base. Et pourquoi pas à une altération simultanée de ces trois facteurs ! Nous ne pouvons conclure. Mais ce qui est certain, c'est une altération de la compétence myocardique confirmée par la baisse significative du travail systolique du ventricule gauche.

En effet, s'il nous est difficile de mesurer la force de contraction des fibres myocardiques, nous pouvons mesurer les pressions engendrées, et le produit d'une pression par un volume est un travail, rapporté à l'unité de temps c'est une puissance. Or, nous constatons que les deux versants reflets de la puissance ventriculaire sont atteintes. Quelque soit le processus responsable le résultat est évident.

Une autre approche de la performance ventriculaire est fournie par les courbes de fonction.

6.3.1.2) Interprétation des courbes de fonction ventriculaire tracées lors des deux phases expérimentales.

Le principe des courbes de fonction ventriculaires décrites par SARNOFF et BERGLUND (1954) consiste en la représentation d'un index de force en fonction d'un index de longueur de la fibre myocardique. Nous avons choisi de représenter le travail du ventricule gauche par minute en fonction de la pression télédiastolique pulmonaire dont nous avons vu qu'elle refletait bien la pression au même temps du cycle cardiaque dans le ventricule gauche et nous savons que la pression télédiastolique dans le ventricule gauche varie dans le même sens que le volume donc que la longueur des fibres. C'est en fait une transcription graphique de la loi de STARLING qui exprime qu'il y a une relation directe entre le volume diastolique et l'énergie produite lors de la systole suivante.

La comparaison des pentes montre que la droite de fonction sous O2 + N2O est plus basse et plus à droite que la courbe de contrôle sous O2 + N2.

C'est par définition une courbe de fonction avec une contractilité diminuée.

Nous avons utilisé aussi un autre mode de représentation de la fonction ventriculaire gauche emprunté à ROSS et BRAUNWALD 1966, c'est la variation du volume d'éjection systolique en fonction de la pression télédiastolique du ventricule gauche. Nous avons bien sûr remplacé cette dernière par la pression télédiastolique pulmonaire. On constate que dans seulement trois cas la fonction du ventricule gauche ne semble pas déprimée.

En résumé : la fonction pompe est altérée. Il y a une baisse du débit cardiaque, du volume d'éjection systolique et du travail cardiaque.

La contractilité des fibres myocardiques semble être directement en cause. Il est possible que la compliance et le tonus de base soient impliqués aussi.

6.3.2) Effets sur la circulation périphérique

A la périphérie, on peut résumer schématiquement la situation hémodynamique par la loi de POISEUILLE bien qu'elle ne s'applique qu'imparfaitement à ce système dont les parois ne sont pas rigides.

Résistance x Débit = Pression

où les résistances varient comme l'inverse de la quatrième puissance du rayon des conduits.

Nous constatons une baisse de débit par altération de la fonction pompe. De même une baisse de pression. Les résistances calculées diminuent donc aussi. C'est une estimation globale ne tenant pas compte des variations relatives dans les systèmes artériel et veineux.

On peut penser, chez ces sujets qui n'ont plus de contrôle vaso moteur que la diminution de résistances constatées est le reflet de l'élasticité des parois vasculaires qui à une moindre pression intra luminale répondent par une moindre tension pariétale donc une augmentation du diamètre de la lumière induisant une diminution des résistances à l'écoulement.

Au total, il y a une diminution de la perfusion systémique.

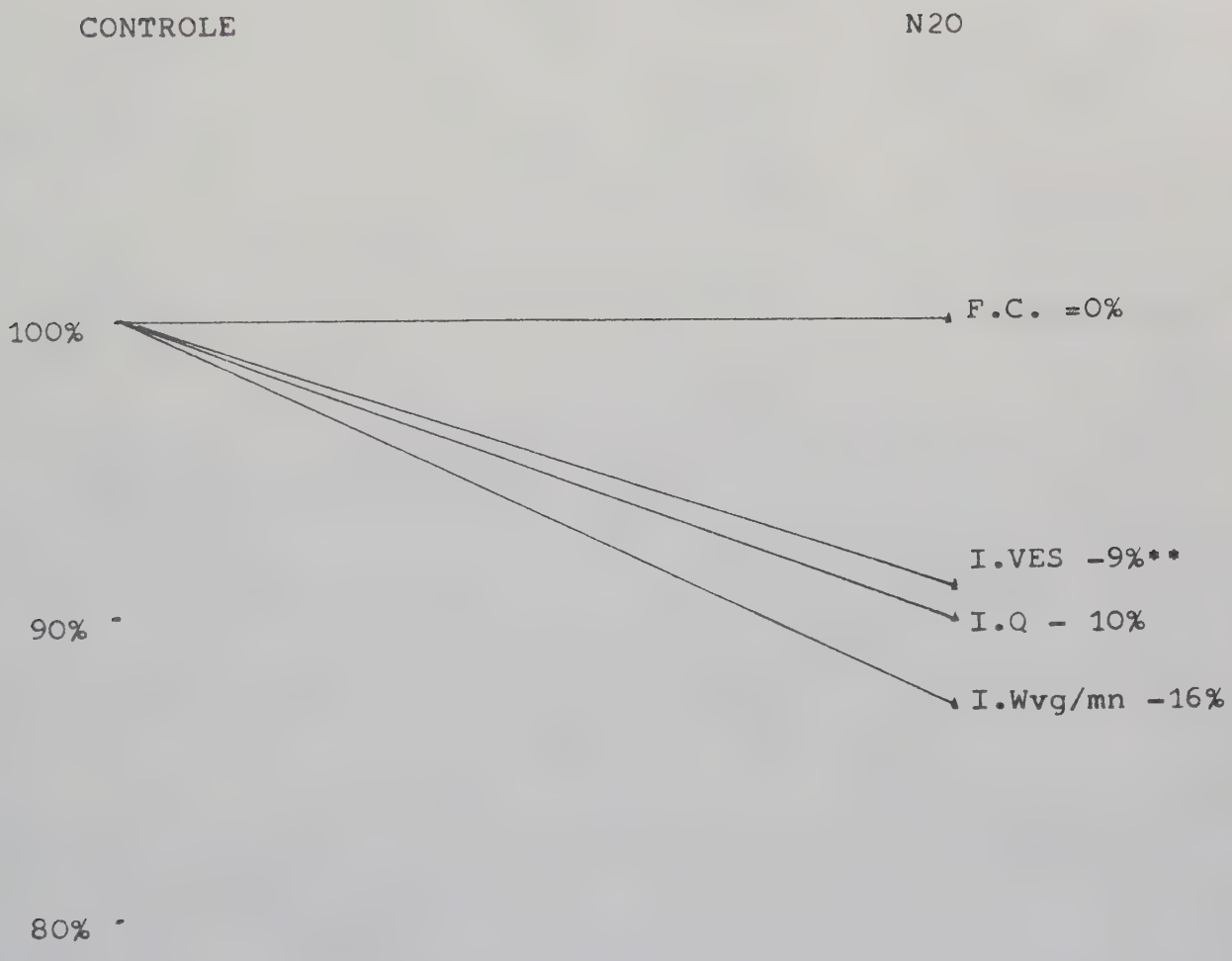
6.3.3) Effets sur la circulation pulmonaire.

Ici l'interprétation des résultats est beaucoup plus délicates.

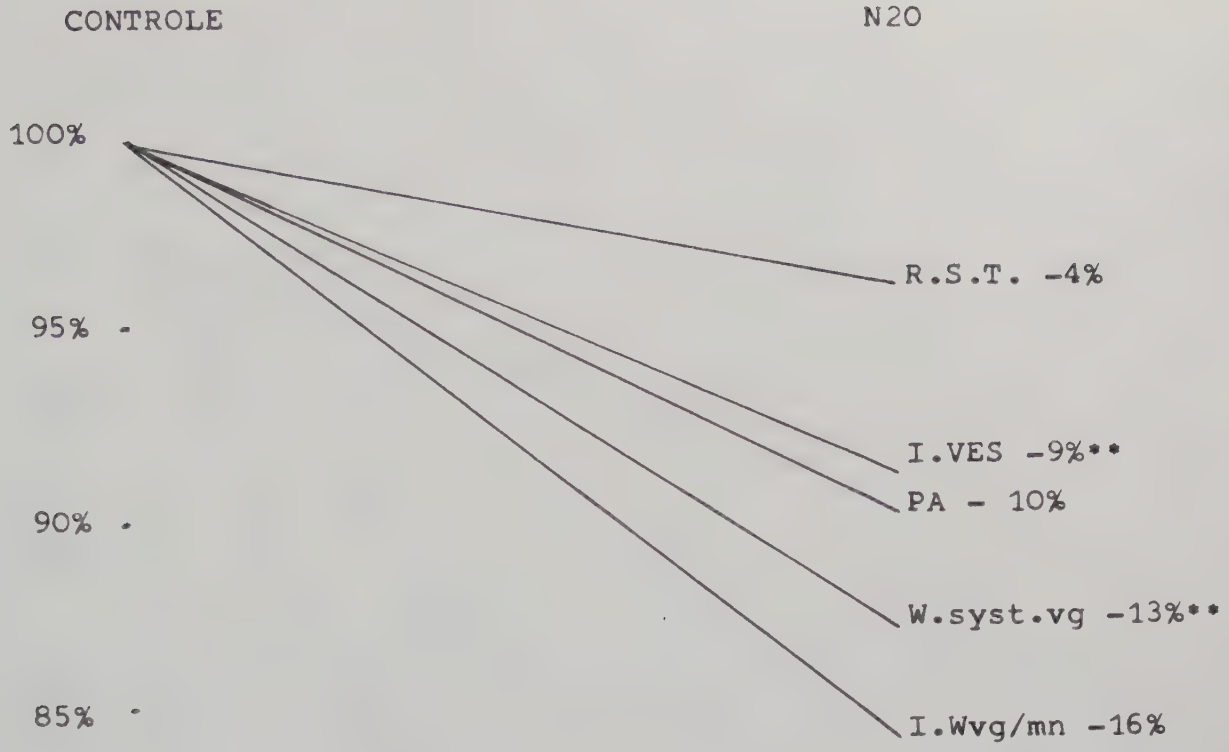
Nous savons qu'à toute augmentation de remplissage du ventricule gauche correspond à une augmentation des pressions pulmonaires.

La pression moyenne pulmonaire diminue. La pression télédiastolique varie peu, si elle se modifie, en moyenne c'est dans le sens d'une augmentation. Le débit diminuant plus que la pression, toujours en appliquant la loi de POISEUILLE, les résistances calculées augmentent. Mais aucune mesure directe des résistances n'est possible et il est difficile de conclure à une signification quelconque.

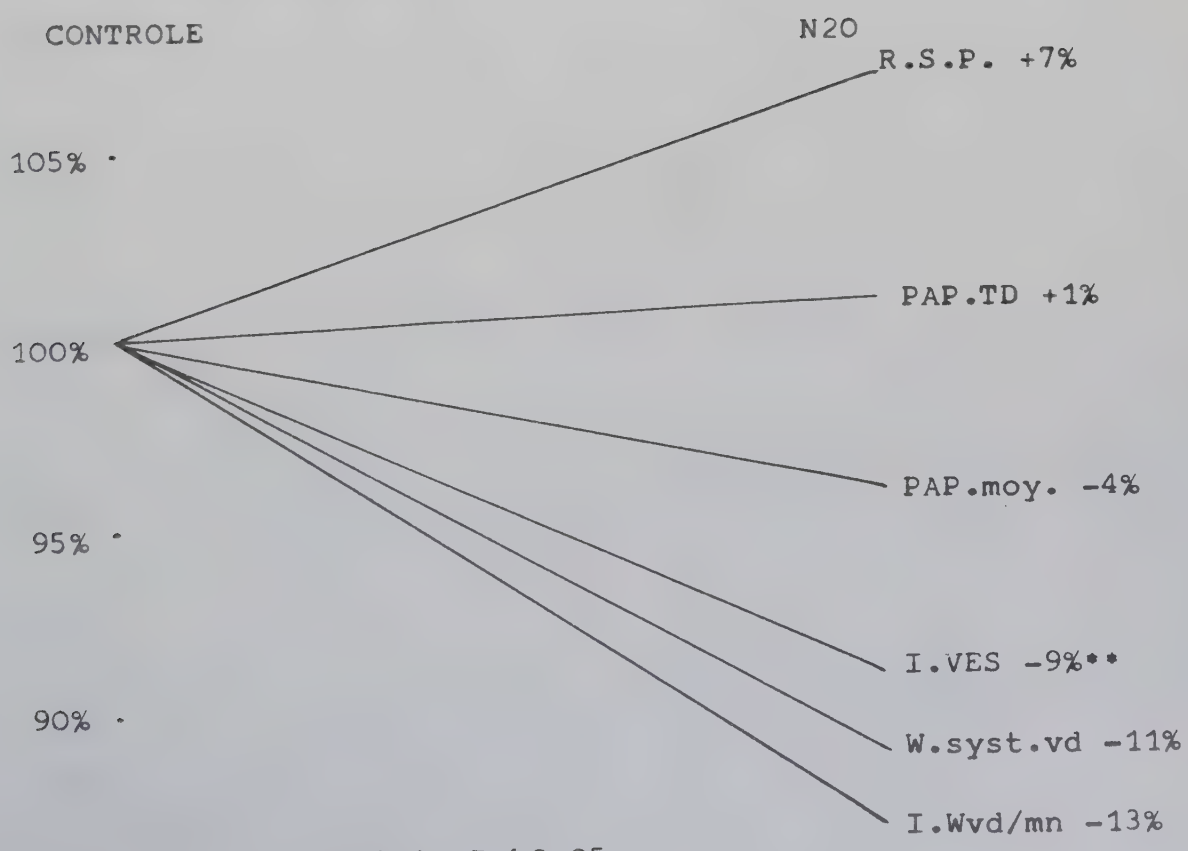
FONCTION POMPE



CIRCULATION SYSTEMIQUE

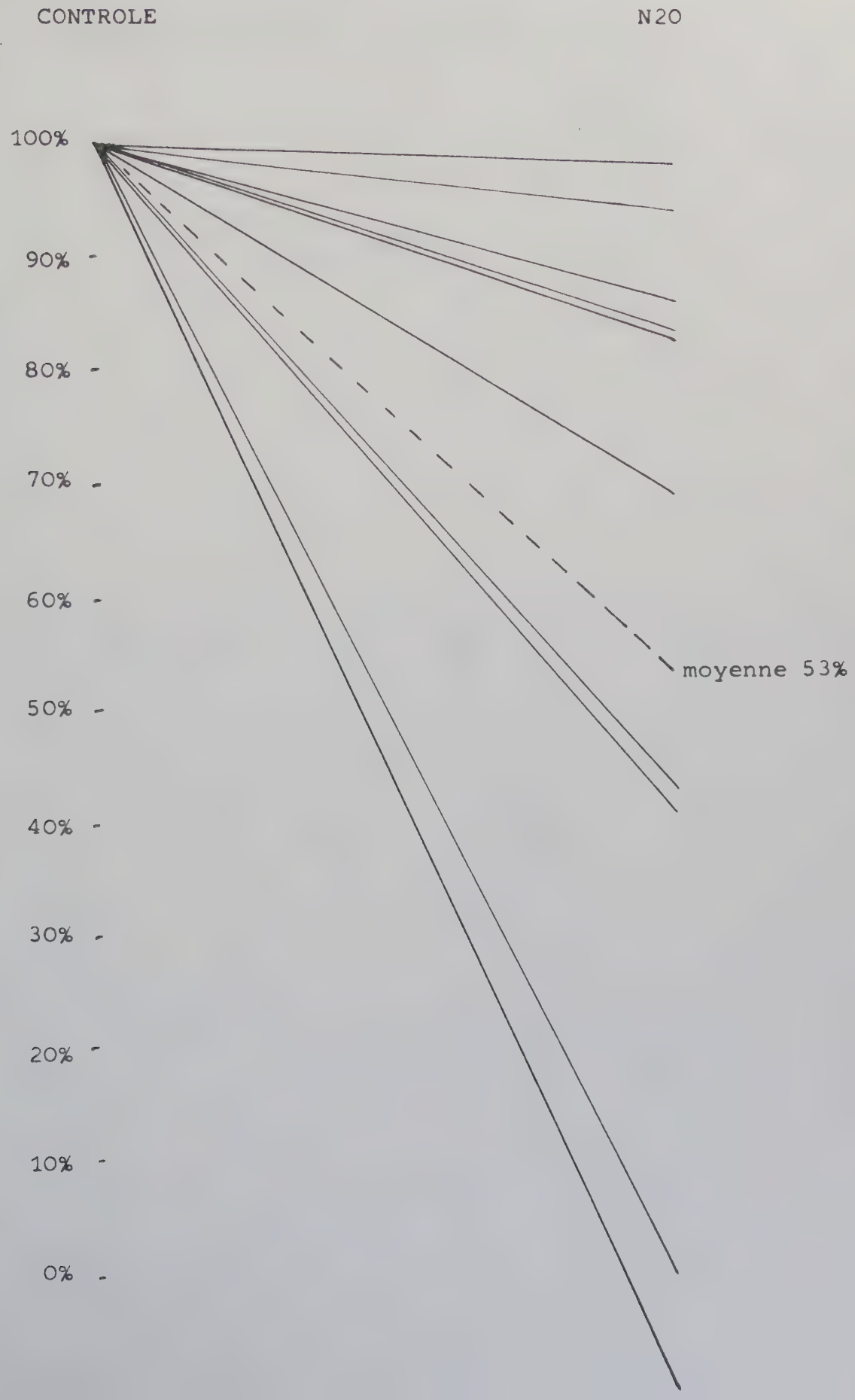


CIRCULATION PULMONAIRE

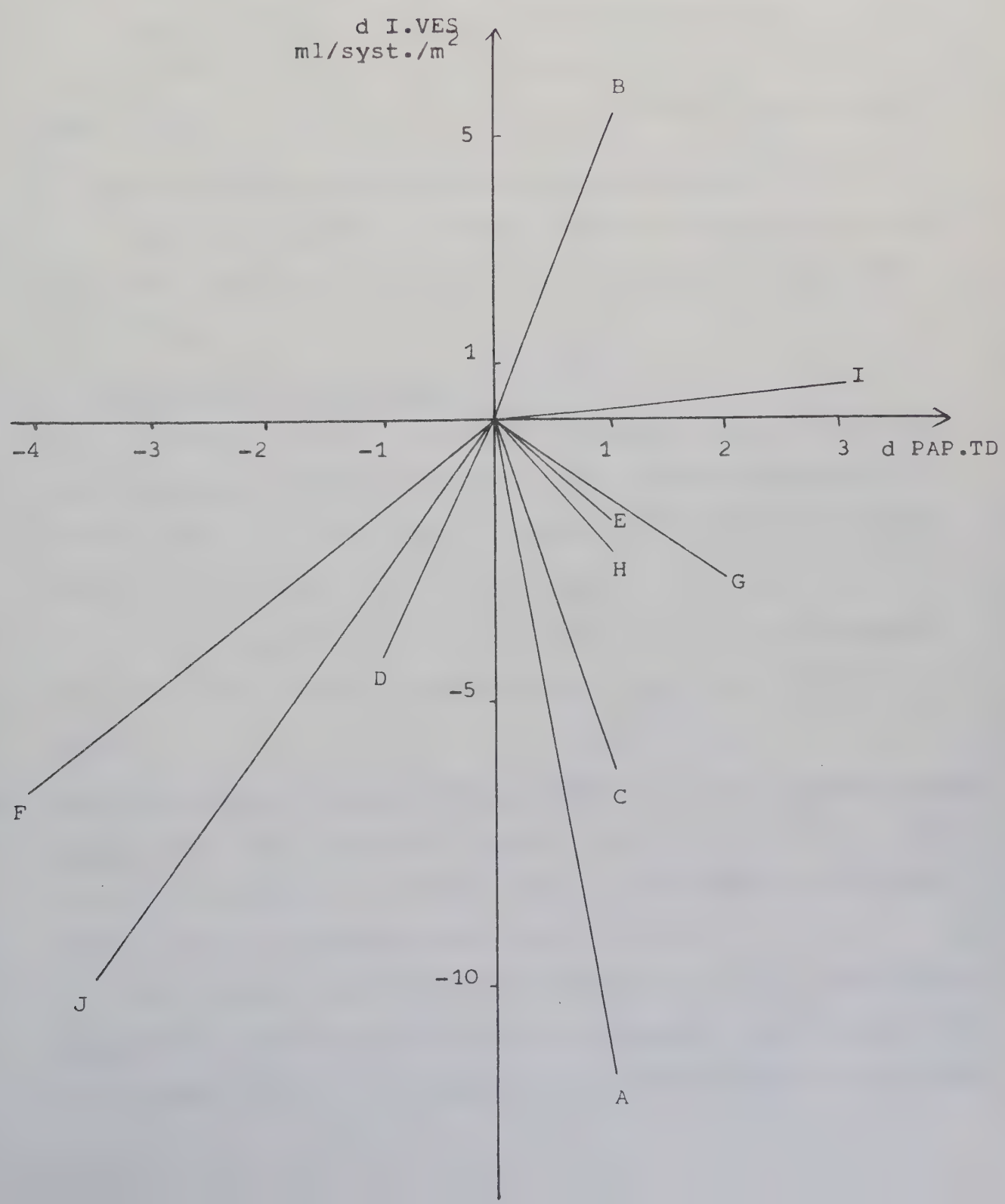


** signifie $P < 0,05$

VARIATION DE LA PENTE DES COURBES DE FONCTION VENTRICULAIRE



AUTRE REPRESENTATION DE LA LOI DE STARLING



7) DISCUSSION

7.1) AU TERME DE CETTE ANALYSE NOUS VOYONS QUE :

a) la fonction pompe est altérée.

Il y a baisse : du débit de 10%, du travail de 13%, de l'index du volume d'éjection systolique de 13%, en remplaçant les 67-70% d'azote inhalé par du protoxyde d'azote.

Nous en avons conclu, avec la confirmation par l'étude des courbes de fonction ventriculaire lors d'une épreuve de remplissage, à une altération de la compétence myocardique.

b) la circulation périphérique est légèrement altérée.

La chute du débit et de la pression de 10% entraîne une baisse des résistances avec une diminution de la perfusion périphérique.

c) la circulation pulmonaire.

Le débit baisse plus que la pression, nous en déduisons une augmentation des résistances. Mais l'interprétation des résistances calculées, dans ce système à basses résistances vasculaires, n'est pas satisfaisante.

Il est maintenant nécessaire de voir si les résultats que nous avons obtenus concordent avec ceux des travaux publiés.

7.2) CERTAINS DISENT : LE PROTOXYDE D'AZOTE N'A PAS D'ACTION CARDIO VASCULAIRE. Nous citerons L. AMIOT (1958), Cl. WINCKLER (1966) G. VOURC'H (1959), H. SCHMITT (1965), DU BOUCHET, LE BRIGAND (1971), WYLIE et CHURCHILL-DA VIDSON (1972).

En relisant ces textes, on constate qu'en ce qui concerne les actions cardio vasculaires les arguments expérimentaux sont inexistants. Est-ce la tradition qui fait dire que le protoxyde

d'azote n'a pas d'action, la transmission orale de maître à élève ou bien encore des observations cliniques ? Nous pensons que ce sont elles qui l'emportent. Nous reprendrons une citation de notre professeur G. VOURC'H (1959) pour faire remarquer que si l'expérimentation manque les sens clinique et critique ne font pas défaut.

> "Avant de commencer l'étude de l'action des drogues, et des techniques anesthésiques sur la circulation, nous voudrions préciser que bien des variations, sont fugaces et de peu d'importance en clinique, souvent, d'ailleurs, elles nous échappent, soit du fait de leur caractère passager, soit parce que nos appareils de mesure sont trop imprécis pour les enregistrer (KEATING). La prise systématique de l'ECG ou l'enregistrement continu de la tension ne peuvent pas être appliqués à tous les malades et ne sont applicables qu'à certains cas particulier".

Il nous parait maintenant évident au vu des résultats que rien ne peut se voir sur les critères cliniques habituels. L'électrocardiogramme ne nous renseigne que sur l'activité électrique de l'ensemble du coeur, il n'y a pas d'autre signification que nous sachions y découvrir. La tension artérielle est le reflet de l'activité du controle neurogène d'adaptation. Quant au débit cardiaque, d'abord, il n'est pas encore mesuré de façon banale et répétitive, ensuite il ne renseigne pas sur la compétence myocardique chez le sujet normal. En effet, il est régulé par les besoins périphériques en oxygène et l'adaptabilité chez un sujet normal est telle (on peut le constater à l'effort) qu'il faudrait une amputation de ses

capacités potentielles d'au moins 80% (GUYTON et Coll. 1973) pour qu'on puisse observer une diminution qui n'irait pas de pair avec une baisse simultanée des besoins en oxygène. Seules pourraient être interprétées des variations de débit cardiaque et de pression artérielle chez des sujets en insuffisance cardiaque dont l'adaptabilité est nulle et où toute altération des fonctions restantes se manifeste par une agravation rapide de l'état pathologique.

Donc il ne faut pas attendre de signes d'alerte et d'éléments d'explication à partir de la seule observation clinique sur des sujets indemnes de cardiopathie si leur compétence myocardique est diminuée. A plus forte raison si ce n'est que légèrement. L'altération diminue l'adaptabilité cardiaque potentielle et ne se démasque pas dans les conditions basales. Si l'on constate quelque chose d'alarmant chez un sujet normal il y a des chances pour que ce ne soit pas un effet myocardique direct, mais la conséquence d'une circonstance pathologique autre et bien plus évidente en situation chirurgicale.

7.3) D'AUTRES ONT DECRIT DES EFFETS CARDIO VASCULAIRES DU PROTOXYDE D'AZOTE.

7.3.1) Chez l'animal.

7.3.1.1) Protoxyde d'azote seul.

FISHER en 1951 étudie sur une préparation coeur poumon de STARLING les effets du protoxyde d'azote. Il constate qu'à la concentration de 80% il se produit une faible mais certaine dilatation du ventricule. L'hypoxie par "apnée" produit une moindre dilatation et par les moindres effets constatés

à basses concentrations en oxygène il pense pouvoir écarter l'hypoxie comme cause de la dilatation ventriculaire observée avec le protoxyde d'azote. Il note aussi que l'augmentation des pressions pulmonaires apparait après la dilatation du ventricule gauche. Sa conclusion est une altération de l'efficience myocardique par le protoxyde d'azote.

PRICE et HELRICH en 1955. Sur quarante et une préparations coeur-poumon de chien comparent les effets de quatre anesthésiques : l'éther, le cyclopropane, le thiopental et le protoxyde d'azote. Les trois premiers produits sont utilisés à doses équi-anesthésiques, le protoxyde est utilisé à une concentration de 75% avec de l'oxygène. Les résultats sont obtenus en représentant le débit cardiaque en fonction de la pression auriculaire droite, quand le ventricule gauche travaille contre une pression artérielle fixée à 90mm de mercure. En extrapolant les résultats obtenus avec le protoxyde d'azote à une concentration équi-anesthésique par rapport aux trois autres produits, ils constatent que le moins dépresseur des quatre est le thiopental ! Afin d'éliminer une action sur les résistances pulmonaires, ce qui enlèverait toute signification aux résultats, puisque les courbes sont établies en fonction des pressions dans l'oreillette droite, ils comparent les pressions dans les deux oreillettes et ne trouvent

pas, selon le site de la mesure, de différence pour la détermination de la pente.

CRAYTHORNE et DARBY en 1965 étudient les effets myocardiques du protoxyde d'azote avec une jauge de contrainte de Brodie Walton fixée in situ chez le chien. Ils constatent dès l'administration du protoxyde d'azote une baisse significative de la contractilité dans tous les cas. Dans 50% des cas avec 75% ou 50% de protoxyde d'azote, cette dépression est suivie d'une "décharge sympathique", caractérisée par une augmentation de la pression artérielle et de la force contractile à un niveau supérieur au contrôle. La tachycardie est toujours présente lors de la décharge sympathique qui apparait brutalement et dure rarement plus de 20 seconndes. Après 10mn la force contractile est de nouveau à une valeur inférieure au contrôle. Quand les animaux sont sympathectomisés la force contractile est diminuée dès l'administration du protoxyde d'azote et la décharge sympathique n'apparait plus.

EISELE et Coll. en 1969. Evaluent la contractilité myocardique chez le chien en considérant l'accélération maximale du flux sanguin dans l'aorte au moyen d'un fluxmètre. Ils comparent l'action de l'halothane et du protoxyde d'azote.
1% de l'halothane déprime le pic maximum de flux, mais moins que 3%;

60 et 80% de protoxyde d'azote déprime aussi ce pic de flux sanguin aortique.

L'halothane associé au protoxyde d'azote déprime encore plus ce paramètre. Or, ils constatent que cette diminution apparait avant toute baisse du débit cardiaque, des pressions aortiques et auriculaires, indiquant par là que l'effet est direct. Cela a été confirmé par des chiens étudiés après dénervation chirurgicale du coeur. Dans ces conditions, l'halothane et le protoxyde d'azote produisent seuls et combinés une dépression cardiaque immédiate comparable à celle du protocole précédent.

Notons que cette action apparait dans les quelques secondes qui suivent la première inhalation du produit étudié. Arguments supplémentaires pour affirmer une action directe.

Ces travaux suggèrent deux notions indiscutables :

1) Le protoxyde d'azote a une action myocardique dépressive.

2) Cette action est directe.

7.3.1.2) Protoxyde d'azote associé à un autre produit.

RICHARD, LUNDBORG et Coll. en 1966 étudient l'effet myocardique du protoxyde d'azote, sur des chiens anesthésiés par 1% d'halothane, en le substituant à de l'azote (75%). Ils constatent des changements minimes du débit cardiaque des pressions partielles en oxygène et en gaz carbonique. Cependant,

ils déduisent une diminution de la contractilité du myocarde mise en évidence par : la baisse du pic dp/dt, du travail systolique du ventricule gauche pour des pressions télédiastoliques ventriculaires augmentées et du volume d'éjection systolique. (Variations statistiquement significatives). Parallèlement ils constatent aussi de façon significative une augmentation de la fréquence cardiaque et des résistances périphériques ce qui évoque une modification du tonus du système sympathique.

FUKUNAGA et EPSTEIN en 1973 étudient l'activité sympathique préganglionnaire par enregistrement des potentiels d'action des nerfs splanchniques de dix neuf chats. Lors d'une anesthésie stabilisée à l'halothane et oxygène ils remplacent les 75% d'azote inhalés par du protoxyde d'azote. Ils constatent une augmentation significative de l'activité splanchnique, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Après section des nerfs baro-récepteurs du sinus carotidien et préaortique les réponses sont accentuées et une arythmie apparait dans 71% des cas. Cette action du protoxyde d'azote n'est pas retrouvée quand les animaux sont décérébrés par section du tronc cérébral. Sans halothane, le protoxyde d'azote se révèle dépresseur chez les animaux décérébrés provoquant un ralentissement cardiaque et une baisse significative de l'activité nerveuse splanchnique.

Cette étude leur suggère que l'hyperactivité sympathique déclenchée par le protoxyde d'azote trouve son origine dans l'encéphale alors que son action sur les centres vaso moteurs du tronc cérébral et de la moelle est dépressive.

Ces deux études confirment les résultats précédents et apportent un renseignement supplémentaire :

1) dépression myocardique directe par le protoxyde d'azote.

2) phénomène compensateur par le système sympathique quand l'encéphale est intact.

7.3.2) Chez l'homme

7.3.2.1) Protoxyde d'azote sans autre anesthésique

EISELE et SMITH N.T. en 1972 utilisent le protoxyde d'azote au taux de 40% avec de l'oxygène sur des sujets volontaires en bonne santé, en l'absence de technique agressive ou d'anxiété. Ils constatent une petite augmentation des catécholamines circulantes mais pas de stimulation cardiaque correspondante. En fait, il existe une légère dépression du myocarde. Simultanément, il y a une vaso constriction périphérique, une augmentation de la pression veineuse centrale, une pression sanguine inchangée, mais une baisse significative, de l'onde IJ au balistocardiogramme, de la fréquence cardiaque, du débit, et de la pression artérielle pulmonaire.

Ils soulignent que le protoxyde d'azote peut avoir un effet double :

- une vaso constriction périphérique dépendante du tonus préexistant,
- une dépression myocardique qui peut-être masquée quand un autre produit dépresseur est utilisé.

THORNTON et FLEMING en 1973 utilisant du protoxyde d'azote à une concentration de 50% avec de l'oxygène pendant des cathétérismes cardiaques constatent une diminution de 12% du débit cardiaque, une augmentation de la pression artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque. Ils pensent qu'une partie seulement des modifications constatées est dûe à la concentration élevée en oxygène. Car on sait que l'administration d'oxygène à grande concentration diminue le débit et le rythme cardiaque et augmente les résistances périphériques WHITEHORN et Coll. (1946), DRIPPS et COMROE (1947) ALVERYD (1948).

7.3.2.2) Protoxyde d'azote associé à d'autres produits.

JOHNSTONE en 1960 rapporte le cas d'une hypotension sévère (chute de 85 à 35mm de mercure de pression systolique) observée lors de l'arrêt de l'administration d'halothane suivie d'apport d'un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote. L'oxygène administré seul pendant une minute puis avec 3% d'halothane fait remonter la pression à 80mm de mercure. Des cas semblables ont été rapportés par : YOUNG 1959, APIVOR 1959.

BLOCK M.en 1963 observe à des températures corporelles normales ou pendant la réfrigération des patients anesthésiés à l'halothane (0,5%) ou au methoxyflurane (0,5%) transportés par un mélange N2O + O2 en l'absence de stimuli chirurgicaux, que la chute de pression artérielle et de la fréquence cardiaque peuvent être réduites en quelques minutes en cessant l'administration du protoxyde d'azote. Ce qui s'accompagne d'un allégement de la profondeur d'anesthésie. Ces changements sont renversés en reprenant l'administration du gaz, alors qu'ils ne se produisent pas en cessant seulement l'apport d'halothane. Le temps nécessaire pour observer ces modifications est celui demandé pour l'absorption ou l'élimination du gaz.
Le même auteur en 1966, signale qu'à des concentrations plus élevées d'halothane (2%) et à une température corporelle normale l'adjonction de N2O fait baisser la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

MILLER et PEDERSEN en 1966 constatent que la pression artérielle, sous anesthésie à l'halothane et oxygène pur, diminue de 17% par rapport au chiffre préopératoire. Si le gaz inspiré est de l'air avec de l'halothane, il n'y a pas, en moyenne, de changement. Quand ils remplacent l'air par de l'oxygène et du protoxyde d'azote, la pression artérielle chute de 20%. En remplaçant

le gaz inspiré par de l'air, la pression artérielle revient à un niveau normal. L'explication selon laquelle la chute de tension est due à la baisse de la fraction inspirée d'oxygène ne peut donc être retenue.

SMITH, EGER et STOELING en 1968 constatent que l'adjonction du protoxyde d'azote lors d'une anesthésie à l'halothane produit une stimulation du système vasculaire périphérique probablement due à une libération de noradrenaline. Cette réponse n'est pas observée lors d'une anesthésie légère à l'halothane.

HORNBEIN, MARTIN et coll. en 1969 constatent aussi une stimulation sympathique quand le protoxyde d'azote est ajouté à l'halothane.

BAHLMAN, EGER et SMITH en 1971 constatent, de nouveau, une stimulation sympathique avec le protoxyde d'azote ajouté lors d'une anesthésie à l'halothane. Mais conjointement ils observent pour une même concentration alvéolaire d'halothane une baisse du débit cardiaque, de la fréquence, du travail du ventricule gauche par minute et une augmentation de la pression moyenne dans l'oreillette droite.

SMITH, EGER et Coll en 1972, observent que la stimulation sympathique par le protoxyde d'azote se produit aussi lors d'anesthésie à l'éther.

STOELING et REIS en 1972 pendant une anesthésie à l'halothane chez des patients porteurs de cardiopathies valvulaire ou coronarienne n'observent pas de stimulation sympathique ni de dépression cardiaque avec le protoxyde d'azote. Mais les concentrations d'halothane sont basses (0,55%) et de la d. Tubo curarine était utilisée. Nous connaissons ses propriétés ganglioplégiques. Cependant, ils considèrent qu'une anesthésie plus profonde peut impliquer une dépression cardiovasculaire en présence de protoxyde d'azote comme l'a observé BLOCK en 1963. Ils ne constatent pas de modification des résistances pulmonaires ce qui correspond aux résultats de PRICE en 1969.

STOELTING et GIBBS en 1973 constatent chez des sujets ayant reçu 1mg/kg de morphine que la substitution de protoxyde d'azote à 60% d'azote provoque une diminution significative de la pression artérielle moyenne (17%) de l'index du débit cardiaque (30%) du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque.

Ils supposent que l'on ne remarque pas plus souvent la baisse de pression artérielle car le protoxyde d'azote est souvent utilisé quand la stimulation douloureuse produit une hypertension et une tachycardie chez des sujets légèrement anesthésiés avec de la morphine, et que la stimulation douloureuse

par les réflexes qu'elle déclenche prévient la dépression cardio vasculaire.

MARTIN HORNBEIN et FREUND en 1970 rapportent une diminution du débit cardiaque quand 70% de protoxyde d'azote sont substitués à l'azote, une heure après l'injection de 2mg/kg de morphine chez des sujets en bonne santé.

McDERMOTT et STANLEY en 1974 publient une étude comparative des effets cardio vasculaires du protoxyde d'azote à des concentrations variables lors de l'anesthésie à la morphine (en moyenne 1,7mg/kg) et oxygène pur. Ils constatent une diminution significative du débit cardiaque, du volume d'éjection systolique, des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne et une augmentation significative des résistances vasculaires périphériques. Ces variations sont significatives à toutes les concentrations étudiées (10-20-30-40 et 50%). La fréquence cardiaque et la pression veineuse centrale ne sont pas significativement modifiées. Ces constatations sont faites sur des sujets porteurs de cardiopathies valvulaires ou coronariennes.

Nous terminerons par une observation faite dans le service. Mr C. 60 ans, péritonite évoluant depuis 48 heures reçoit une anesthésie analgésique complétée par le protoxyde d'azote. Il survient une chute de pression artérielle systolique à 60mm de mercure, le débit cardiaque est bas : 3 l/mn et 2,5 l/mn lors

de 2 mesures à 10 minutes d'intervalle. L'administration du protoxyde d'azote est arrêtée, quelques microgrammes d'isoprotérénol sont injectés ; 10mn plus tard, la pression artérielle systolique est à 11 mm de mercure et le débit cardiaque est de 7,5 l/mn puis stabilisation à 6 l/mn et pression artérielle à 14mm de mercure. La reprise d'inhalation de protoxyde d'azote provoque une nouvelle chute du débit cardiaque à 2,5 l/mn et de la pression artérielle à 60mm de mercure. L'arrêt du protoxyde d'azote rétablit la situation hémodynamique précédente.

La lecture de ces travaux ne permet pas une interprétation monolithique de l'action du protoxyde d'azote, d'autant plus que celle-ci est le plus souvent déduite à partir de modifications observées en périphérie, où tout un système régulateur interfère par de multiples moyens qui viennent compliquer l'analyse discriminative.

Deux points nous paraissent essentiels à souligner :

1°) Quand une technique d'estimation directe de la compétence myocardique est utilisée elle permet toujours de conclure à une altération : que ce soit l' enregistrement de la première dérivée de la pression ventriculaire, une jauge de contrainte in situ, un fluxmètre aortique ou même un calcul du volume d'éjection systolique. Malheureusement, ces techniques sont tout de même avec les moyens actuels suffisemment agressives pour l'homme, de telle sorte qu'elles sont utilisées chez l'animal et rarement chez l'homme.

2) Malgré quelques divergences selon les auteurs il semble que le protoxyde d'azote ait une action adrénomimétique indirecte et que l'intensité de cette action dépende du tonus de base. Nous comprenons aussi l'importance de la pression partielle artérielle en gaz carbonique, chez les sujets en respiration spontanée, ce qui est souvent le cas dans les études avec l'halothane d'où une divergence des résultats obtenus.

Une notion sur la compétence myocardique déjà évoquée trouve encore sa place dans la compréhension des observations citées. Une atteinte de la compétence ne s'exprime pas obligatoirement par une baisse de la pression artérielle et du débit cardiaque (DERMOTT, STANLEY 1974) ces deux paramètres répondent aux nécessités du moment. Si ces dernières sont augmentées le coeur doit améliorer son travail par l'intermédiaire des stimulations du système nerveux autonome. C'est ici qu'intervient l'importance des réserves et des possibilités de mise en circulation des catécholamines endogènes. Nous rejoignons les vues de CULLEN 1972

"Perhaps the cardio-vascular depressant effect of N2O in these cardiac patient could be due to relative cathecolamine depletion and a failure to generate compensatory sympathetic stimulation".

En résumé, nous retiendrons de ces travaux : le protoxyde d'azote a un effet dépresseur direct sur le myocarde, plus ou moins masqué par l'utilisation simultanée d'un autre produit dépresseur, et plus remarquable si le myocarde considéré est déjà altéré.

Il possède aussi des effets adrénergiques indirects qui, selon le tonus sympathique préexistant et les produits utilisés simultanément, s'extériorisent ou non par une stimulation cardiaque compensatrice des effets dépresseurs directs. Il n'a pas d'action sur les résistances pulmonaires. (PRICE).

8) CONCLUSION

"Si vous avez le ventre, les poumons et les pieds en bon état toutes les richesses des rois ne pourront rien ajouter à votre bonheur".

HORACE Epitres I, XII, 5

Il devient clair que le protoxyde d'azote a un effet dépresseur myocardique direct. Cet effet à la concentration étudiée (67-70%) n'est pas très important. Nous avons pu le mettre en évidence grâce à l'absence de processus régulateurs neurogènes chez les sujets en état de coma dépassé. (Notons que GOODMAN et GILMAN (1970) considèrent comme acquis, dans un traité de pharmacologie, l'existence de cet effet dépresseur myocardique).

Encore faudrait-il reprendre cette étude avec des techniques mieux appropriées à l'appréciation de la contractilité du myocarde, soit sur muscle isolé, soit mesure des divers indices de la période prééjectionnelle. Alors que notre étude explore plutôt les évènements de la période éjectionnelle donc la fonction pompe de façon globale.

Il est intéressant de remarquer qu'à la concentration étudiée, le protoxyde d'azote se comporte comme un anesthésique faible. Or, PRICE et HELRICH 1955 (déjà cités) avaient montré par l'étude de l'action myocardique du protoxyde d'azote, du cyclopropane, de l'éther et du thiopental, sur une préparation coeur-poumon de chien, qu'à des concentrations équianesthésiques les produits avaient des effets à peu près équivalents et que le moins dépresseur était le thiopental. Tout en évitant d'avancer des explications on peut dire que tous les agents utilisés pour entretenir le "sommeil" anesthésique ont un pouvoir dépresseur de la compétence myocardique comparable et que ce "sommeil" se solde en matière d'hémodynamique par un

prix toujours égal pour une anesthésie égale. Et c'est bien pour provoquer le "sommeil" que l'adjonction de protoxyde d'azote s'est avérée nécessaire lors d'anesthésie analgésique précisément recommandée pour son absence d'effet dépresseur myocardique aux doses utilisées !

Peut-on déduire des implications pratiques ?

Il y a de rares circonstances où l'on peut être amené à interrompre l'administration du protoxyde d'azote au cours d'une anesthésie : avec un produit anesthésique type comme l'halothane dans l'observation citées par JOHNSTONE (1961), ou lors d'une anesthésie analgésique comme l'illustre notre observation.

Autre circonstance de la pratique courante : la reprise de l'autonomie cardiaque en fin de circulation extra corporelle où de nombreux auteurs avaient déjà constaté expérimentalement que l'arrêt d'administration de protoxyde d'azote améliorait la situation hémodynamique (ce qui est généralement attribué, probablement à tort, à une augmentation de la pression partielle artérielle en oxygène. Or, on sait que, au delà de 100mm de mercure de pression, il n'y a aucun intérêt au plan hémodynamique à augmenter cette pression).

Finalement, on en vient à cette citation de TERENCE redécouverte lors de la lecture de MONTAIGNE, récréation pendant cette étude,

> "Les choses valent ce que vaut le coeur du possesseur : à qui sait en user, elles sont bonnes ; à qui n'en use pas bien, elles sont mauvaises".
>
> TERENCE Heautontimoroumenos I,III, 21

BIBLIOGRAPHIE.

ALVERYD A. and BRODY S.,

Cardiovascular and respiratory changes in man during oxygen breathing.

Acta Physio. Scand.,1948,15,140-149.

AMIOT L.,

Pharmacologie et pharmacodynamie des gaz et vapeurs anesthésiques.

Ency. Med. Chir., Anesth.-Réan. 4-1958,36160 A 10.

APIVOR,

Collapse after halothane.

Anaesthesia,1959,14,296.

BAHLMAN , EGER E.I., SMITH N.T.,

The cardiovascular effect of N2O and halothane anesthesia in man.

Anesthesiology,1971,35,274-285.

BLOCK M.,

Some systemics effects of N2O.

Bri. J. Anaesth.,1963,35,631-639.

BLOCK M.,

Br. J. Anaesth.,1966,38,119-131.

BOURDARIAS J.P.,ZAPPACOSTA C.,OURBAK P.,CACHIN J.C. et SCEBAT L.,

Mesure du débit cardiaque par la téchnique de dilution d'un indicateur coloré.

Rev.Franç.Etudes Cli. et Bio.,1968,13,299-305.

BOURDARIAS J.P.,OURBAK P.,SCEBAT L. et LENEGRE J.,

Les courbes de dilution de colorant.

Coeur et Médecine interne,1968,7,133-148.

CONSEILLER C. et Coll.,

Travaux en cours de publication.

CRAYTHORNE ,DARBY,

The cardiovascular effects of N2O in dog.

Br. J. Anaesth.,1965,35,560.

CULLEN B.F.,

Anesth. Analg. Curr. Res.,1972,51,962-963.

DE CASTRO J., VIARS P.,

Emploi des analgésiques centraux utilisés isolement à fortes doses en période per-opératoire.

Anesth. Analg. Réan.,1969,26,145.

DE CASTRO J., VIARS P.,

Les analgésiques centraux utilisés isolément pendant l'anesthésie.

Anesth. Analg. Réan.,1969,26,291.

DRIPPS R.D.,COMROE J.H.jr,

The effect of the inhalation of high and low oxygen concentrations on respiration,pulse rate,balistocardiogram and arterial oxygen saturation of normal individuals.

Am. J. Physio.,1947,149,277-291.

DU BOIS et DU BOIS,

Arch. Inter. Med.,1916,17,863.

DU BOUCHET , LE BRIGAND,

Anesthésie Réanimation Edit. Flammarion
mise à jour 1971,375r,754.

EISELE J.H., SMITH N.T.,

Cardiovascular effects of 40% N2O in man.

Anesth. Analg. curr. Res.,1972,51,956-963.

EISELE J.H.,TRENCHARD D.,STUBBS J. and Al.
The immediat cardiac depression by anesthetics in conscious dog.

Br. J. Anaesth.,1969,41,86-93.

FALICOV R.E.,RESNEKOV L.,

Relationship of the pulmonary end diastolic pressure to left ventricular end diastolic and mean filling pressures in patients with and without left ventricular dysfunction.

Circulation,1970,42,65-73.

FISCHER C.W., LESLIE L.B. ALLAHWALA H.,

The effect of inhalational anesthetic agent on the myocardium of the dog.

Anesthesiology,1951,12,19-26.

FØRSBERG S.A.,

Relations between pressure in pulmonary artery,left atrium and leftventricule with special reference to events at end diastole.

Br. Heart J.,1971,33,494-499.

FUKUNAGA A.F., EPSTEIN R.M.,

Sympathetic excitation during nitrous oxide / halothane anesthesia in the cat.

Anesthesiology,1973,39,1,23-36.

GOODMAN L.S.,GILMAN A. et al.,

The Pharmacological Basis of Therapeutics.

The MacMillan Company 4th Edit. 1970 N-Y U.S.A.

GUYTON A.C.,JONES C.E. and COLEMAN T.G.,

Circulatory physiology ; cardiac output and its regulation.

W.B. Saunders Company ,1973.

GRANDJEAN T.,

Une microtechnique du catheterisme cardiaque droit praticable au lit du malade sans controle radioscopique.

Cardiologia,1967,51,184-192.

HAMILTON W.F.,MOORE J.W.,KINSMAN J.M. and SPURLING R.G.,

Studies on the circulation. Further analysis of the injection method and of the changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions.

Am. J. Physiol.1932,99,534.

HASBROUCK J.D.,

Morphine anesthesia for open heart surgery.

Am. Thorac. Surg.,1970,10,364-369.

HORNBEIN T.F.,WAYNE,BONICA et al.,

Nitrous oxide effect and this circulatory and ventilatory responses to halothane.

Anesthesiology,1969,31,250-260.

JOHNSTONE M.,

Halothane oxygen: a universal anaesthetic.

Br. J. Anaesth.,1961,33,29-39.

LOWENSTEIN E.,HALLOWELL P.,LEVIN F.H. et al.

Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man.

N; England J. Med.,1969,281,1389-1393.

LOWENSTEIN E.,

Morphine anesthesia a perspective.

Anesthesiology 1971 35 563-565.

MARTIN W.E.,HORNBEIN T.F.,FREUND F.G. et al.,

Cardio vascular effects of morphine oxygen and morphine nitrous oxide in man.

Abstracts of Scientific papers,1970 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists.

McDERMOTT and STANLEY,

The cardiovascular effects of low concentration of N2O during morphine anesthesia.

Anesthesiology,1974,41,89-91.

MILHAUD A.,OSSART M. et GAYET H.,

L'épreuve de"debrancher" en oxygène.

In SEminaire d'Amiens.Résumé dans Triangle,1973, 13,4,337.

MILLER N.E. and PEDERSEN J.E.,

Variation in arterial pressure during anesthesia with halothane in different gas mixtures.

Br. J. Anaesth.,1966,38,624.

MOSTERT J.W.,MOORE R.H. and MURPHY G.P.,

Nomograms for estimation of peripheral resistance and work of the heart.

Anesthesiology,1969,30,569-573.

PRATHER J.W.,TAYLOR A.E. and GUYTON A.C.,

Effects of blood volume,mean circulatory pressure and stress relaxation on cardiac output.

Am. J. Physio.,1969,216,467-472.

PRICE H.L. and HELRICH M.,

The effect of cyclopropane,diethyl ether,nitrous oxide thiopental and hydrogen ion concentration on the myocardial function of the dog heart-lung preparation.

J. Pharmac. exp. Ther.,1955,115,206-216.

PRICE H.L.,COOPERMAN L.H.,WARDEN J.C.,MORRIS J.J.and SMITH T.C

Pulmonary hemodynamics during general anesthesia in man.

Anesthesiology,1969,30,629-636.

RAHIMTOOLA S.H.,LOEB H.S., EHSANI A.,SINNO M.Z,CHUQUIMIA R., LAL L. et Al.

Relationship of pulmonary artery to left ventricular diastolic pressure in accute myocardial infarctus.

Circulation, 1972,46,283-290.

RICHARD, LUNDBORG and MILD,

Effect of N2O on myocardial contractility of dog.

Can. An. Soc. J., 1966,13,361

ROSS J. jr,GAULT J.H.,MASON D.T.,LINHART J.W. and BRAUNWALD E.

Left ventricular performance during muscular exercice in patient with and without cardiac dysfunction

Circulation,1966,34,597-608.

RUSSEL R.O.,BACKLEY C.E.,POMBO J. et al.

Effects of increasing left ventricular filling pressure in patients with acute myocardial infarction

J. Clin. Invest., 1970,49,1539-1550.

SARNOFF S.J. and BERGLUND E.,

Ventricular function : I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog.

Circulation, 1954, 9, 706.

SCHEINMAN M.S.,EVANS G.T.,WEISS A. and RAPAPORT E.,

Relationship between pulmonary artery end-diastolic pressure and left ventricular filling pressure in patient in schock.

Circulation,1973,47,317-324

SCHMITT H.,

Eléments de pharmacologie.

Flammarion Edit. 1965.

SCHNABEL T.G.,ELIASCH H.,THOMASSON B. and VERKO L.,

Effects of experimentally induced hypervolemia on cardiac function in normal subjects and patients with mitral stenosis.

J. Clin. Invest.,1959,38,117.

SMITH N.T.,EGER E.I.,WHITCHER C.E.,STOELTING R.K. and WHAYNE

The circulatory effects of the addition of nitrous oxide to halothane anesthesia in man.

Anesthesiology,1&68,29,212-213.

SMITH N.T., WHAYNE T.F., CULLENT B.F.,

The cardio vascular and sympathetic responses to the addition of nitrous oxide to halothane in man.

Anesthesiology, 1970, 32, 410

STEWART G.N.,

The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lung and the output of the heart.

An. J. Physiol., 1921, 58, 20

STOELTING R.K., REISS et Al.

Hemodynamic responses to nitrous oxide fluothane and fluothane in patient with valvular heart disease.

Anesthesiology, 1972, 37, 430-435.

STOELTING R.K., GIBBS PH.,

Hemodynamics effects of morphine and morphine nitrous oxide in valvular heart disease and coronary-artery disease.

Anesthesiology, 1973, 38, 1, 45-52

THORNTON, FLEMING et al.

Cardiovascular effect of 50% N2O 50% O2 mixture.

Anaesthesia, 1973, 28, 484-483.

VOURC'H G.

Action de l'anesthésie sur la fonction circulatoire

Enc. Med. Chir. Anesthésie Réanimation 10.1959. 36.035 F 10.

WHITEHORN W.V., EDELMAN A. and HITCHCOCK F.A.,

The cardiovascular response to the breathing of 100% oxygen at normal barometric pressure;
Am. J. Physiol. 1946, 146, 61-65.

WINCKLER Cl.

Protoxyde d'azote.

Enc. Med. Chir. Anesthésie-Réanimation 11.1966 36.272 A 10

WILIE W.D. and CHURCHILL-DAVIDSON H.C.

A Practice of Anaesthesia 3rd Edit.

Lloyd-Luke Ltd London 1972

YOUNG and LODGE.

Collapse after fhalothane.

Anaesthesia 1959, 14, 156.

, le Président de Thèse

onsieur CABROL C., Professeur

Vu, le Doyen de la Faculté de

Médecine

Paul CASTAIGNE

Vu, et Permis d'Imprimer

Le Président de l'Université de Paris VI

André HERPIN